

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1941-1942 — N° 22

ESSAI CRITIQUE SUR LE VIRUS OURLIEN

**SA NATURE
SON MODE D'ACTION
SA PLACE NOSOLOGIQUE**

Travail effectué dans le Service des Contagieux
de l'Hôpital Militaire Desgenettes
et au Laboratoire de Microbiologie de l'Ecole du Service de Santé Militaire

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 DECEMBRE 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Gaston LABANSAT

Né le 17 Décembre 1915

à GAP (Hautes-Alpes)



PAQUET, Imprimeur
10, RUE JARENTE — LYON

1941



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554206_0041

ESSAI CRITIQUE
SUR LE VIRUS OURLIEN

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET,
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY, VORON, CADE, THEVENOT (Léon)

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PATEL.
Clinique ophtalmologique	SANTY.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	X...
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique médicale infantile.....	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses.....	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	DUFOURT.
Chimie biologique et médicale.....	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie.....	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GARIN.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique.....	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	X...
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	J.-F. MARTIN.
Médecine légale	X...
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie.....	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	ROCHAUX.
	LEULIER.
	GATE.

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Embryologie.....	M. NOEL.
--------------------------------------	----------

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	CLAVEL	FROMENT (R.)
CHAMBON	PIGEAUD	LEVRAT	MARTIN (P.-E.)
REVOL	CROIZAT	BANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	DELORE	MALLET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. F. ARLOING, *Président*
MM. J. CHALIER, SEDALLIAN, JOSSERAND



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

JE DEDIE CE TRAVAIL

A MON PERE, A MA MERE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A LA MEMOIRE
DE MES CAMARADES DE PROMOTION
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A NOTRE MAITRE
Monsieur le Médecin-Commandant R. SOHIER
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Qui fut l'instigateur de cette thèse et qui nous a guidé avec une infinie bienveillance dans son élaboration, ne ménageant ni son temps ni sa peine.

Nous le prions de vouloir bien accepter l'hommage de nos sentiments très respectueux et de notre vive gratitude.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
Monsieur le Professeur F. ARLOING

Nous lui adressons l'expression de nos
remerciements respectueux pour l'hon-
neur qu'il nous a fait en acceptant de
présider notre Jury.

A NOS JUGES

A NOS MAITRES DES HOPITAUX MILITAIRES
ET CIVILS

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A NOS CHEFS



Introduction

Il peut paraître superflu d'entreprendre actuellement une étude de l'étiologie et de la pathogénie de la maladie ourlienne. Pour beaucoup, les oreillons font partie de ces maladies contagieuses banales que l'on doit subir tôt ou tard sous une forme plus ou moins apparente et dont les modalités d'évolution sont parfaitement connues. Au surplus la parotidite ourlienne est considérée souvent comme étant parmi les plus bénignes d'entre elles.

Sans doute on n'a pu encore en isoler l'agent pathogène, pas plus d'ailleurs que celui d'autres maladies contagieuses épidémiques telles que les fièvres éruptives, mais un grand nombre de médecins peuvent être tentés d'admettre que la maladie ourlienne est cependant des mieux connues et que les conditions de reproduction expérimentale de cette affection sont actuellement nettement établies. Il faut reconnaître que c'est l'impression qui se dégage de nombreux traités de pathologie infectieuse.

Or, si l'on parcourt les publications médicales consacrées aux oreillons depuis l'ère pasteurienne et en particulier celles parues au cours de ces dernières années, on ne peut manquer d'être frappé non seulement par le nom-

bre des travaux consacrés à l'étude de l'étiologie des oreillons mais encore par les nombreuses divergences ou contradictions que l'on peut relever lorsqu'on tente d'en comparer les conclusions. En effet pour la plupart des travaux publiés, on peut trouver ultérieurement une étude discutant ou controversant au moins une partie des résultats.

En outre, les oreillons ne sont pas, croyons-nous, une affection négligeable. Par leur contagiosité, la longueur de leur période d'incubation et partant de l'isolement imposé aux suspects, ils constituent, du seul point de vue épidémiologique, une gêne notable pour les collectivités telles que l'armée car ils représentent l'affection donnant la plus grosse morbidité (jusqu'à 22 p. 1000). Du fait de leurs complications génitales et des séquelles qui peuvent en résulter, ils ne peuvent être considérés comme une maladie bénigne.

Enfin, ainsi que le rappelait récemment notre Maître M. le Professeur R. SOHIER, les oreillons offrent du fait de leur fréquence et de leur affinité pour les glandes salivaires, dont on peut recueillir aisément à tout instant la sécrétion, des possibilités d'étude, non retrouvées dans d'autres maladies infectieuses à virus. Or nos connaissances sur ces êtres animés sont encore assez restreintes et toute acquisition sur l'un d'entre eux, celui des oreillons par exemple, ne peut manquer d'ouvrir de nouvelles voies pour la découverte des autres.

C'est pour cet ensemble de raisons que nous avons pensé qu'il pouvait être utile de reprendre l'étude de l'agent pathogène des oreillons et de son mode d'action.

Nous avons formé le projet de faire d'abord une étude critique des notions acquises sur le virus ourlien, puis de chercher à éclaircir certains points encore imprécis ou discutés.

A notre grand regret, les circonstances nous ayant obligé à terminer ce travail dans des délais assez courts, le temps nous ayant fait défaut pour achever la tâche que nous nous étions proposée, nos recherches personnelles n'ont pu être que partielles. C'est donc avant tout un essai de bilan des faits connus et, chemin faisant, des hypothèses de travail que l'on pourra trouver dans cet ouvrage.

Première Partie

Nature de l'Agent Pathogène

CHAPITRE PREMIER

ETAT ACTUEL DES RECHERCHES

Il semble inutile de parler des controverses que souleva au cours des siècles la maladie que nous appelons : oreillons. La description de l'épidémie de l'île de Thasos par HIPPOCRATE est restée célèbre. Le précurseur de la médecine avait déjà relevé le caractère épidémique et les symptômes majeurs de la maladie. Les hommes surtout étaient atteints, les testicules souvent « enflammés », aucune tumeur ne suppurait. Puis l'entité morbide de l'affection s'établit peu à peu. LAGHI de Bologne, en 1755, précise la notion de contagion. VIRCHOW veut en faire une maladie « a frigore ». Enfin, dès le début de l'ère pasteurienne, il est généralement admis que les oreillons sont une maladie autonome, toute différente des « fièvres éruptives » au contraire de l'opinion émise par PRATOLONGO, GUÉNEAU DE MUSSY, CAHUETTE.

I. — Agents figurés

Avec l'avènement de la bactériologie les oreillons subissent la loi commune. On veut en connaître l'agent pathogène, beaucoup de chercheurs se mettent au travail et trouvent effectivement des germes.

A. ETUDE ANALYTIQUE

Ce sont, d'une façon générale, des bactéries, soit bacilles, soit cocci, soit les deux à la fois que l'on découvre ; c'est-à-dire des agents figurés que chacun peut isoler, cultiver et voir au microscope.

1880 : ECKLOUND décrit un bacille dans l'urine d'un malade.

1881 : CAPITAN et CHARRIN demandés par le médecin de l'Ecole Polytechnique, VEDERNES, trouvent dans le sang des malades, des bâtonnets et des micrococci qui, malheureusement, inoculés aux animaux de laboratoire ne provoquent pas des symptômes parallèles à la clinique.

La même année, PASTEUR et ROUX cherchent également mais ne trouvent rien dans le sang.

1883 : Nouvelles recherches de CAPITAN et CHARRIN qui retrouvent toujours les mêmes cocci, les mêmes bâtonnets. Ils notent toutefois, que ces microbes disparaissent du sang si une complication survient.

1884 : NETTER, par ponction d'une parotide atteinte, met en évidence des « microbes » qu'il trouve dans le sang également.

1885 : OLIVIER d'une part, BOINET d'autre part arrivent aux mêmes conclusions que CAPITAN et CHARRIN. Puis BOINET isole des cocci vrais. En les inoculant il obtient des lésions suppurées, donc différentes de celles des oreillons humains.

1889 : BORDAS décrit le « bacillus parotidis », dans le sang, dans la salive et dans les croûtes desséchées formées

au niveau des commissures labiales. Il en donne les caractères morphologiques et culturaux.

1893 : LAVERAN et CATRIN décrivent un coccus gramophile, isolé ou en diplocoques, trouvé à la fois, dans le liquide de ponction de la parotide ou du testicule et dans le sang.

La même année, ANTONY confirme la découverte de LAVERAN et CATRIN.

1895 : BUSQUET et FERRÉ émettent l'hypothèse de l'origine diplo-streptococcique des oreillons. Ils poussent une culture de diplo-streptocoques dans le canal de Sténon d'un chien. Ils notent bien, les jours suivants, un peu de fièvre, la tuméfaction de la parotide mais ensuite, la formation d'un abcès.

1897 : BUSQUET est atteint d'oreillons ; son chien semble les contracter à son tour. Un vétérinaire confirme le diagnostic déjà porté par BUSQUET. Un diplo-streptocoque est trouvé dans la salive du chien.

1897 : MACREY et WALSCH découvrent un diplocoque dans le sang et signalent un cas d'oreillons chez un chien, compagnon de jeu d'un enfant malade. Cependant, ces auteurs ne peuvent systématiquement transmettre les oreillons aux chiens, en les laissant au contact des malades.

1900 : Un chien de BUSQUET et BONDEAU joue avec le coton ayant servi au pansement d'un chien oreillard. Il présente bientôt des troubles généraux et une tuméfaction de la parotide. La salive contient encore un diplocoque.

1898 : BEIN et MICHAELIS isolent un diplocoque agramien semblable au méningocoque quoique de taille plus faible.

Ils ne peuvent expérimentalement reproduire les oreillons.

1904-1906 : P. TEISSIER et ESMEIN commencent une série de travaux paraissant démontrer que les oreillons sont dûs à un germe du type tétragène. Ils trouvent ce microbe, à la fois dans le sang et dans la salive de nombreux malades, l'inoculent à divers animaux de laboratoire et aboutissent à des suppurations, à des septiciémies. Cependant, le sérum de 11 malades sur 12 agglutine le tétragène entre 1/50 et 1/100.

Les recherches de ces auteurs continuent après la guerre de 1914-1918 et en 1922 ils écrivent encore que les oreillons sont probablement dûs à une atteinte tétragénique de l'organisme. Cependant, devant les résultats, tour à tour positifs et négatifs de leur expérimentation, ils reconnaissent, qu'en dépit des preuves apportées, « l'incertitude subsiste », que le microcoque qu'ils ont étudié « n'a pas acquis droit de cité ».

Telles sont les dernières recherches entreprises avec l'espoir de découvrir un microbe figuré à qui seraient dûs les oreillons. Puisque tant de recherches microscopiques avaient été vaines, il était tout naturel de penser que l'agent ourlien était trop ténu, que c'était un agent animé non visible, non cultivable et pouvant traverser les filtres : probablement un ultra-virus.

Toutefois, avant d'abandonner les germes figurés, il paraît logique de rapprocher des recherches précédentes, les recherches plus modernes et certes bien différentes de KERMORGANT.

De 1925 à 1927, KERMORGANT s'attache à rechercher l'agent pathogène des oreillons ; mais au lieu de le cher-

cher dans le sang au moment de la phase septicémique probable ou dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le liquide de ponction de la parotide, il le recherche dans le milieu buccal du malade. Il découvre un spirochète et une bactérie vivant en symbiose. Il cultive ce spirochète sur un milieu anaérobie composé de sérum de lapin ou de cheval. C'est un germe fragile et l'expérimentation est très délicate.

A l'ultra-microscope, le spirochète apparaît comme un organisme spiralé, ayant l'aspect « d'un cordon rond tordu fortement, puis, enroulé autour d'une tige de bois comme axe ». Il présente souvent un cil dans l'axe du segment terminal. Il est faiblement mobile, avec toutefois, un mouvement particulier, consistant en un déplacement angulaire de 90 degrés autour d'une de ses extrémités, prise pour pivot.

Sur frottis, il se colore en marron clair par la méthode de Fontana-Tribondeau. Les autres méthodes de coloration ne donnent pas des résultats satisfaisants.

A côté des formes typiques, l'auteur note des formes atypiques de dégénérescence mais aussi des formes évolutives.

Le spirochète semble se reproduire par simple division transversale, parfois la scission se fait tellement près d'une extrémité qu'il ne se détache qu'un granule cilié, qui peut d'ailleurs arriver à perdre son cil. Il se pourrait bien qu'il s'agisse là de la forme filtrable du spirochète.

Ce germe est anaérobie, a son acmé de développement à 29°. Il est lysé par l'action des sels biliaires et se trouve très sensible à l'action de l'hypochlorite de soude.

N'oublions pas toutefois, que KERMORGANT décrit une bactérie associée et que ses expériences prouvent qu'il s'agit d'une symbiose, que la bactérie semble indispensable au développement du spirochète. Cette bactérie est dépourvue de tout pouvoir pathogène, joue le rôle de modificateur du milieu de culture et permet l'évolution du granule spirochétien en spirochète.

Quels sont les résultats obtenus ? l'auteur expérimente par voie intra-testiculaire, sur le lapin et sur le singe. Une injection de 0 cc. 1 d'une culture mixte est pratiquée chez le singe. Quatre jours après, il note l'existence d'une orchite et 9 jours plus tard encore, l'existence d'une parotidite bilatérale. L'examen du liquide céphalo-rachidien montre, à ce moment, l'existence d'une lymphocytose marquée et par conséquent d'une réaction méningée. Au 17^e jour après l'injection, se déclare une orchite droite suivie d'atrophie ; au 27^e jour, enfin, sous-maxillaire et sub-linguale sont prises.

Chez le lapin, la même injection intra-testiculaire, provoque également une orchite évoluant vers la sclérose.

Les orchites provoquées, tant chez le lapin que chez le singe, sont transmissibles en série d'animal à animal. D'autre part, le filtrat d'une culture, après le 14^e repiquage, soit après plus d'un an, serait encore pathogène.

B. ETUDE SYNTHETIQUE

Les germes figurés, trouvés par les différents auteurs, sont très variés. Chacun décrit un microbe nouveau au moins par quelques caractères.

Tout d'abord, les recherches ne portent pas uniquement sur la salive, mais aussi sur le sang et l'urine.

Les essais de transmission des oreillons par ces différents germes, lorsqu'ils sont tentés, sont négatifs.

Les caractères morphologiques semblent aussi ne permettre aucun rapprochement. CAPITAN et CHARRIN décrivent plusieurs germes. BOUCHARD découvre des bâtonnets ; d'autres découvrent des bacilles ; les coccis, cependant, sont les germes le plus fréquemment décrits et si l'on veut avoir une idée d'ensemble, on peut dire que, de 1885 à 1922 avec P. TEISSIER et ESMEIN, les agents figurés supposés des oreillons furent des coccis.

Les auteurs ne décrivent pas exactement le même coccus mais, du moins, le rapprochement est possible. Tout d'abord, ils cherchent ces microbes dans le sang et la salive, puis ils les trouvent souvent groupés, soit en diplocoques, soit en diplo-streptocoques, soit enfin en tétrades.

Enfin on est toujours obligé de classer à part le spirochète de KERMORGANT qui, bien que visible et cultivable, peut, en raison de l'existence de formes granulaires filtrantes, mises en évidence par cet auteur, servir de lien entre les microbes figurés, que beaucoup considéraient encore en 1922 comme responsables des oreillons et les virus filtrants, que GRANATA avait étudié dès 1908.

II. — Virus filtrants, invisibles et transmissibles

A. ETUDE ANALYTIQUE

Ce fut GRANATA qui inaugura cette série de recherches en 1908 ; depuis, les auteurs, anglo-saxons surtout, multi-

plièrent les inoculations de liquides organiques divers, susceptibles de contenir le germe pathogène et préalablement filtrés, aux animaux de laboratoire. Les expériences furent faites, pour la plupart, avec le maximum de rigueur, sans aucune cause d'erreur, du moins apparente, et cependant on est frappé par la divergence des résultats. D'ailleurs assez souvent, les techniques d'expérimentation sont superposables et c'est l'interprétation des faits observés qui varie suivant les chercheurs.

Nous allons donc essayer de dresser un tableau des diverses expériences tentées ; pour plus de clarté, nous croyons préférable de les classer, non pas chronologiquement, mais en tenant compte essentiellement des animaux utilisés et accessoirement, des voies d'inoculation et des produits pathologiques employés.

1° Expériences faites sur le lapin

GRANATA, en 1908, utilise un filtrat de salive sur bougie Berkefeld. L'inoculation, par voie intra-veineuse, donne une élévation de température pendant 3 jours ; par voie intra-parotidienne une tuméfaction sans suppuration ; par voie intra-cornéenne, l'inoculation fait apparaître des amas de granulations réfrégentes, semblables à celles trouvées dans la parotide tuméfiée.

L'auteur estime que les oreillons sont dûs à un virus filtrant. Il suppose qu'il s'agit probablement d'un virus cultivable, semblable à celui de la pneumonie des bovidés et qui serait à la limite de la visibilité.

DE LAVERGNE, KISSEL, ACCOYER et CHAHIDI, en 1937, utilisent le liquide céphalo-rachidien de méningite ourlienne

secondaire à une fluxion parotidienne. Ces auteurs le considèrent comme stérile et lui accorde la valeur d'un filtrat. Ils font leurs inoculations par voie sous-arachnoïdienne ; l'état général ne paraît pas atteint, cependant, ils notent des signes biologiques de méningite et souvent une encéphalo-myélite secondaire.

Pour eux, les oreillons seraient dûs à un virus filtrant comparable au virus herpétique.

P. LÉPINE, R. SOHIER et Mlle SAUTTER, en 1940, renouvellent les expériences de DE LAVERGNE et de ses collaborateurs.

Ils inoculent les lapins soit avec du liquide céphalo-rachidien d'oreillardats atteints de méningite, soit avec des filtrats de salives de malades, soit même avec de la salive pure.

Ces inoculations sont faites soit par voie intra-cérébrale, soit par voie intra-testiculaire, soit par ces deux voies à la fois.

Les animaux étant soigneusement observés pendant 40 à 50 jours, ces auteurs ne font aucune remarque, tant clinique qu'histologique, capable de faire penser à une atteinte ourlienne.

2° Expériences faites sur le singe

Le singe est certainement l'animal qui a le plus servi pour ce genre de travaux. On pense à juste titre, semble-t-il, que le virus ourlien doit l'atteindre avec le plus de prédilection, après l'homme bien entendu.

Ch. NICOLLE et CONSEIL, quatre années après les travaux de GRANATA, reprennent le sujet, en 1913.

Ils s'assurent que le produit de ponction d'une parotide enflammée ne renferme aucun germe visible, tant au microscope qu'à l'ultra-microscope.

Ils font des inoculations par voie intra-parotidienne à 3 bonnets chinois.

Bonnet chinois I : 27 jours après l'injection, présente un état fébrile pendant 8 jours, mais aucune tuméfaction glandulaire.

Bonnet chinois II : présente les mêmes réactions dès le 16^e jour.

Bonnet chinois III : après une injection plus importante de sérosité, présente au 26^e jour un état fébrile avec léger gonflement parotidien gauche. L'examen du sang révèle une mononucléose.

Bonnet chinois II, réinjecté dans les mêmes conditions que Bonnet chinois III, ne présente aucune réaction.

Ces auteurs concluent : « Si fruste que soit cette infection, elle n'en est pas moins spécifique puisqu'une première atteinte expérimentale vaccine contre l'inoculation d'épreuve ... La longue durée d'incubation de la maladie expérimentale cadre avec celle de la maladie naturelle. Enfin la mononucléose se rencontre également chez l'enfant et chez le singe. »

En 1914, GORDON expérimente sur le *Macacus Rhesus* ou le *Cynomolgus*. Comme produit d'injection, il prend l'eau de lavage de bouche d'ourliens typiques filtrée sur bougie Berkfeld.

Il injecte par voie intra-cérébrale, après trépanation, 11 animaux : 5 meurent, 5 ne présentent aucun trouble, 1 seul est malade ; aucun ne présente de signes spéci-

ques d'atteinte glandulaire, même à l'autopsie ; par contre la réaction méningée est très nette.

L'injection par voie intra-veineuse et péritonéale, à un *Macacus Rhesus*, donne au 11^e jour un petit gonflement glandulaire avec raideur des mâchoires.

Par l'injection de matière cérébrale des singes morts, à d'autres singes, il n'obtient aucun résultat.

En concluant, GORDON admet la nature filtrable et invisible du virus ourlien, transmissible expérimentalement par voie intra-cérébrale.

KERMORGANT, en 1925, incidemment, au cours de ses recherches sur le spirochète, inocule le culot de centrifugation de 50 cc. d'eau de lavage de bouche d'ourliens à 3 singes par voie intra-parotidienne ; après une incubation de 7 à 12 jours, apparaît une parotidite.

Ce n'est guère qu'en 1934 avec les travaux remarquables de JOHNSON et GOODPASTURE, que l'expérimentation se poursuit chez le singe.

S'assurant tout d'abord que l'injection de salive normale par le canal de Sténon, ne donne aucun trouble, si ce n'est une légère tuméfaction parotidienne qui disparaît en 48 heures, sans signes cliniques, ces deux auteurs inoculent l'eau de lavage de la bouche d'oreillards, non filtrée, par catéthérisme du canal de Sténon.

Chez les animaux ainsi inoculés, après une fluxion parotidienne, semblable à celle des animaux-témoins disparaissant en 48 heures, le 4^e jour se produit une ascension thermique, puis une nouvelle fluxion parotidienne durant encore 2 jours, quadruplant parfois le volume de la glande ; les ganglions correspondants sont engorgés ; au

microscope, ils notent des lésions dégénératives des acini et une infiltration lymphocytaire du tissu interstitiel.

Il est à noter que, durant tous leurs travaux, les auteurs n'ont jamais observé ni microbes visibles, ni spirochètes et que, d'autre part, les résultats étaient les mêmes, que les produits pathologiques injectés soient filtrés ou non.

Ils songent donc que l'agent des oreillons est un virus cytotope, assez résistant et relativement conservable dans la glycérine.

Poursuivant leurs recherches, JOHNSON et GOODPASTURE, en 1935, réussissent à transmettre les oreillons du singe à l'homme. Dix-sept personnes volontaires gardent une émulsion de parotide de singe malade dans la bouche pendant 10 minutes, puis un tampon imbibé de cette même solution sur l'ouverture du canal de Sténon pendant un quart d'heure. Quatre anciens oreillard sont indemnes, 6 personnes présentent une tuméfaction parotidienne classique, 3 cas sont douteux, les 4 autres sujets ne font rien de caractéristique.

Remarquons que la souche virulente provenait d'un animal terminant une lignée de 14 passages successifs.

Parallèlement aux auteurs précédents, FINDLAY et CLARKE arrivent aux mêmes conclusions en 1934, mais, de plus, utilisant la voie intra-testiculaire, ils produisent une orchite avec dégénérescence des cellules séminifères et infiltration lymphocytaire.

En France : C. LEVADITI, MARTIN, BONNEFOI et Mlle SCHOEN, en 1935, reprennent les expériences de JOHNSON et GOODPASTURE, en opérant sur le *Macacus Rhesus* et le Chimpanzé.

L'inoculation par voie intra-parotidienne de salive provenant de 3 oreillards au début de leur maladie, déclenche, après une incubation de 6 à 7 jours, le syndrome clinique de la parotidite ourlienne : fièvre, n'ayant cependant pas l'allure régulière qui figure dans les travaux de JOHNSON et GOODPASTURE, tuméfaction glandulaire parfois très importante. L'examen bactériologique ne révèle aucun germe visible ou cultivable ; l'examen histopathologique montre, d'une part une infiltration monocytaire péri-vasculaire et d'autre part une dégénérescence vacuolaire des épithéliums glandulaires. Des polynucléaires pénètrent dans la lumière des canalicules collecteurs et excréteurs. Des passages à l'aide de glandes parotides sont effectués de singe à singe, mais la virulence semble s'atténuer au cours des inoculations.

Les inoculations par voie intra-veineuse et par pulvérisation des voies respiratoires supérieures, avec de l'émulsion virulente, se sont montrées inefficaces.

Le Chimpanzé semble présenter des lésions plus importantes que le *Macacus Rhesus*.

En réalité les expériences de JOHNSON et de GOODPASTURE n'ont pas toute la faveur de LEVADITI qui déclare que « les choses se passent autrement que ne l'affirment les auteurs américains ». La salive ourlienne ne produirait que des lésions plus importantes, mais pas plus spécifiques que la salive normale, le sérum de cheval, le tapioca.

Cependant, dans sa conclusion, LEVADITI admet bien que, selon toute vraisemblance, l'agent causal des oreillons est un virus filtrant. Il écrit en effet : « Il existe dans la salive mixte de sujets atteints de parotidite ourlienne, un élé-

ment pathogène capable de déclancher, chez certains si-miens réceptifs, un syndrome clinique et histo-pathologique comparable à celui de la maladie humaine. Cet élément paraît offrir les caractères essentiels des virus fil-trants ; mais le même élément, ou tout au moins un principe analogue, se retrouve dans certaines salives nor-males, quoique en bien moindre quantité. Au surplus, les altérations microscopiques n'ont rien de spécifique, attendu qu'elles peuvent être déclanchées par des ultra-virus autres que l'agent étiologique supposé de la paro-tidite ourlienne, voire même par certains principes inertes. »

Un auteur américain O. BLOCK, en 1937, adresse les mêmes critiques que LEVADITI aux expériences de JOHNSON et GOODPASTURE. Pour lui, aussi bien les lésions obtenues par injection de produits pathologiques que les inclusions intra-cytoplasmiques décrites chez le singe ne sont spéci-fiques de l'atteinte ourlienne.

Enfin, P. LÉPINE, R. SOHIER et Mlle SAUTTER, en 1940, inoculent 12 singes avec des liquides céphalo-rachidiens d'ourliens. Ces animaux présentent habituellement un épisode fébrile de 4 à 6 jours après une incubation va-riable de 9 à 14 jours. Cet épisode ne se traduit par aucun signe d'atteinte générale ou nerveuse, ou méningée. Tou-tefois, la ponction sous-occipitale révèle une lymphocy-tose variant généralement entre 50 et 100.

Des passages sont essayés de singe à singe, mais, hor-mis la fièvre, qui d'ailleurs décroît avec chaque animal inoculé, aucun symptôme n'apparaît.

En terminant, ces auteurs concluent : « Ces résultats

nous paraissent établir la réceptivité des singes cynomolgus et callitriches au virus contenu dans le liquide céphalo-rachidien pathologique de malades atteints d'oreillons mais ils montrent en même temps, que la sensibilité de cet animal est trop faible pour permettre l'entretien par passage. »

3° Expériences faites sur le chat

Nous terminerons enfin cet exposé des expériences faites, pour expliquer la nature invisible et filtrable du virus ourlien, par celles tentées sur le chat.

M. WOLLSTEIN s'attacha, de 1916 à 1921, à faire triompher la notion de filtrabilité du virus ourlien et de son passage possible de chat, à chat. Pour elle donc, le chat est réceptif.

Dans une première série d'expériences en 1916, M. WOLLSTEIN arrive déjà à des conclusions très fermes. Elle emploie des filtrats de salive d'enfants oreillardes en période aiguë et fait des injections intra-parotidiennes ou intra-testiculaires.

Après une incubation de 5 à 8 jours, la température atteint son maximum du 7^e au 14^e jour. Une polynucléose transitoire, bientôt suivie d'une lymphocytose au moment de la tuméfaction glandulaire, s'installe. D'ailleurs, si fièvre et leucocytose précèdent l'atteinte parotidienne tous les troubles atteignent leur acmé en même temps. Tout rentre dans l'ordre en moins de 4 semaines.

Les glandes inoculées augmentent de volume et sont douloureuses à partir du 5^e au 9^e jour après l'injection.

Les atteintes parotidiennes seraient moins évidentes que les atteintes testiculaires.

L'injection d'extraits d'organes normaux ne donne pas de signes semblables de même que l'injection de filtrat de salive normale.

Histologiquement, la parotide ne présente aucune altération ou n'est que peu modifiée. On note seulement en effet de l'œdème du tissu conjonctif interlobulaire avec infiltration de mononucléaires. Les altérations testiculaires seraient plus nettes (dégénérescence de l'épithélium avec atteinte de la spermatogénèse et parfois, infiltration avec multiplication des cellules de la glande interstitielle).

Pour M. WOLLSTEIN, les passages de chat à chat, d'extraits ou d'émulsions de parotide ou de testicule, exaspéreraient la virulence du virus et, d'autre part, les troubles seraient atténués lorsque l'émulsion est mise au contact du sérum d'un chat ayant survécu à une première inoculation.

Et l'auteur américain conclut : « La salive des oreillons contient une substance filtrable, capable de provoquer une série de troubles, bien caractérisés, par inoculation dans le testicule ou la parotide du chat. On ne peut encore affirmer que cette substance active soit un micro-organisme, ni qu'il s'agisse du germe microbien spécifique des oreillons. »

En 1918, Martha WOLLSTEIN reprend ses expériences qui confirment et complètent ses recherches précédentes. Elle remarque, en effet, que le virus ourlien se trouve plus facilement dans la salive les 3 premiers jours de la maladie, qu'il disparaît à partir du 9^e jour, qu'on le trouve

également dans le sang des malades, présentant des symptômes généraux intenses, et dans la salive d'un cas de rechute d'oreillons, à la période de gonflement parotidien, enfin, qu'il ne peut être décelé dans le liquide céphalo-rachidien.

En 1921, M. WOLLSTEIN publie de nouveaux résultats. Elle injecte, toujours au chat, mais cette fois-ci par voie intra-cérébrale, un filtrat de salive ; le lendemain l'animal présente un certain degré de strabisme, son liquide céphalo-rachidien contient de nombreuses cellules dont 66 % de polynucléaires. Cet état de choses subsiste pendant 4 jours, puis disparaît. Cette méningite expérimentale est transmissible.

L'auteur conclut, après cette triple série d'expériences, que l'agent des oreillons est un virus filtrant, dont la présence, dans la salive et le sang des ourliens, se démontre expérimentalement.

P. LÉPINE, R. SOHIER et Mlle SAUTTER, en 1940, reprennent les travaux de Martha WOLLSTEIN. Ils inoculent 11 jeunes chats avec du liquide céphalo-rachidien ou des filtrats de salive parotidienne, ou de la salive parotidienne non filtrée de malades atteints d'oreillons. Ils utilisent la voie intra-cérébrale, intra-péritonéale ou intra-testiculaire. Le plus souvent d'ailleurs ils combinent ces trois voies.

Les résultats d'ensemble furent négatifs tant au point de vue clinique qu'histologique.

4° Expériences faites sur divers autres animaux

Nous croyons devoir signaler, avant de clore ce rappel

des diverses expérimentations entreprises, les essais tentés par P. LÉPINE, R. SOHIER et Mlle SAUTTER sur les petits animaux. Ces auteurs ont inoculé de la salive ou du liquide céphalo-rachidien d'oreillards à 18 souris, 6 rats, 12 cobayes par différentes voies. Aucun résultat positif ne fut obtenu.

Expériences personnelles sur le chat

Dans leurs essais de transmission expérimentale des oreillons, P. LÉPINE, R. SOHIER et Mlle SAUTTER signalaient que les événements survenus en 1939 ne leur avaient pas permis de reprendre, ainsi qu'ils l'avaient fait pour les inoculations pratiquées chez le lapin et chez le singe, les tentatives de transmission de la maladie au chat par voie intra-parotidienne. Malgré l'échec de leurs essais d'inoculation à cet animal de salive parotidienne filtrée ou non filtrée et de liquide céphalo-rachidien, par voies intra-cérébrale, intra-péritonéale et intra-testiculaire, ces auteurs estimaient que l'expérience méritait d'être à nouveau tentée en utilisant la voie parotidienne.

C'est ainsi que nous avons été amené à procéder, sur les conseils et sous la direction de notre Maître, M. le Professeur R. SOHIER, à une nouvelle expérimentation au cours de laquelle nous nous sommes proposé de reproduire les faits observés par M. WOLLSTEIN.

Nous avons utilisé pour nos inoculations la salive parotidienne prélevée chez des malades le plus tôt possible après le début de la tuméfaction glandulaire. Cette salive était recueillie grâce à l'appareil très simple décrit par R. SOHIER et NABONNE et qui permet d'obtenir le plus souvent très rapidement une assez grande quantité de sécrétion parotidienne pure (10 à 15 cc.).

La salive qui a servi aux inoculations a toujours été examinée au point de vue cytologique. Nous pouvions ainsi nous assurer qu'elle présentait les modifications rencontrées dans la sécrétion salivaire des oreillards, et en particulier qu'elle

contenait les cellules libres de nature inflammatoire, avec leur aspect très particulier et les cellules épithéliales altérées avec leurs inclusions protoplasmiques décrites par R. SOHIER et Ch. JAULMES dans la maladie humaine, par JOHNSON et GOODPASTURE dans les oreillons expérimentaux du singe. Ainsi nous avons toute chance d'opérer avec un produit virulent, du moins en l'état actuel de nos connaissances. La salive était inoculée aussi rapidement que possible après le prélèvement (15 à 30 minutes), sans avoir subi aucune manipulation, en particulier sans filtration préalable.

Les chats que nous avons utilisé étaient des chats de 2 à 3 mois. Pour plusieurs d'entre eux nous avons pris soin de vérifier la température avant toute inoculation et avons constaté qu'elle oscillait entre 38°,3 et 39°. L'inoculation était faite sous anesthésie pratiquée au moyen d'une injection intra-péritonéale de somnifène à raison de 1/10 de cc. par 100 gr. de poids corporel. Cette anesthésie donnait un sommeil profond et n'entraînait pas ultérieurement de troubles notables.

Après inoculation les chats étaient soigneusement observés, leur température était prise chaque jour et sauf exception toujours à la même heure (la température de ces animaux pouvant varier dans la journée assez notablement). On notait également les modifications locales ou générales essentiellement observées. Leur poids était contrôlé avant inoculation et en cours d'observation.

Ajoutons enfin que M. R. SOHIER avait pris soin de prélever chez des chats sains, anesthésiés par le même procédé que ceux inoculés, différents organes, en particulier les glandes salivaires, le pancréas, le foie, les reins, les poumons, tout d'abord pour avoir des pièces permettant une comparaison exacte avec celles prélevées ensuite chez des chats de même âge et de même race inoculés, d'autre part pour s'assurer que l'anesthésie ne créait pas de lésions cytologiques pouvant être imputées à tort à l'inoculation.

Voici, sous forme résumée, les constatations que nous avons pu faire :

1^o Chat 2, mâle, 3 mois, poids 940 grammes

Le 14 mai, injection de 2/10 de cc. de la salive parotidienne N° 156, prélevée 30 minutes plus tôt, par le canal de Sténon de la parotide droite à l'aide d'une aiguille mousse laissée en place 15 minutes. Après l'injection la parotide paraît légèrement augmentée de volume. (Par la suite ce chat fut observé régulièrement mais, contrairement aux autres, sa température ne put être prise car nous n'avions pu nous procurer à cette époque les thermomètres spéciaux nécessaires).

On note la persistance d'une légère tuméfaction parotidienne les 3 jours suivant l'injection.

Le 18 mai, on constate une petite adénopathie sous-angulo-maxillaire droite.

Le 20 mai, bon état général, la tuméfaction parotidienne semble avoir disparu.

Mais le 26 mai, on note à nouveau une légère augmentation de volume de la parotide, tandis que l'état général reste inchangé.

On décide de prélever un fragment de la parotide droite ; on extirpe sous anesthésie le tiers antéro-supérieur de la glande. Les suites opératoires sont normales.

Dans le fragment ainsi prélevé on note les modifications essentielles suivantes :

Œdème du tissu conjonctif interlobulaire dissociant nettement les lobules glandulaires, mais pas de congestion, pas d'infiltrat inflammatoire.

Les acini ont une architecture générale normale. Tout au plus note-t-on un protoplasma plus clair et plus acidophile que normalement ou une structure aréolaire. Le noyau est rejeté nettement au pôle externe. On ne constate aucune inclusion cellulaire.

Les tubes excréteurs ne sont pas modifiés.

2^o Chat 3, mâle noir, poids 420 grammes

Le 20 mai 1941, inoculation de la salive parotidienne N° 159 prélevée chez un malade 20 minutes auparavant. Après une tentative infructueuse de cathétérisme du Sténon à droite,

on injecte alors en pleine parotide 3/10 de cc. de salive pure. On sent d'ailleurs sous le doigts la parotide se gonfler dans sa capsule pendant l'injection.

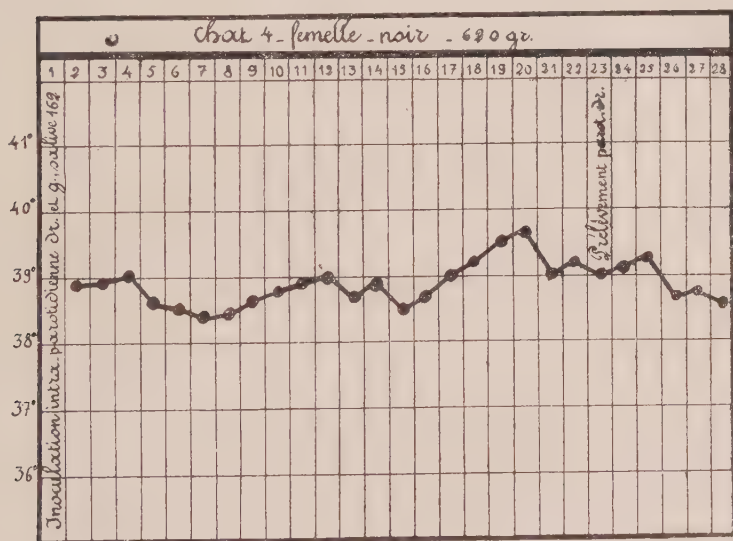
Le 21, puis le 22, légère augmentation de la parotide.

A partir du 26, la parotide reprend son volume normal et restera ainsi pendant toute l'observation, soit pendant plus d'un mois.

La température prise chaque jour à partir du 15^e jour après l'inoculation oscille entre 38°,2 et 39° et ceci jusqu'au 25 juin soit le 36^e jour après l'inoculation.

3° Chat 4, femelle noire, poids 620 grammes

Le 3 juin 1941 inoculation de la salive N° 162 prélevée 20 minutes auparavant au niveau du canal de Sténon gauche d'un malade atteint d'oreillons dont la tuméfaction paroti-



diene évoluait de ce côté depuis 24 heures. Injection de 1/2 cc. de salive pure dans la parotide droite.

Jusqu'au 12 juin on ne note aucune modification des parotides, la température oscille entre 38°,4 et 39°.

Le 13 juin, la parotide droite paraît légèrement augmentée de volume et reste ainsi jusqu'au 24 juin, date de l'intervention. L'état général est légèrement touché, le chat est « grognon », s'alimente moins bien, sa température s'élève à partir du 18 juin, elle atteint 39°,6 le 20 et revient à 39° le 24.

On prélève alors les deux tiers postérieurs de la parotide droite. Au cours de l'intervention, dès l'incision on constate que la glande est congestionnée mais ne présente aucune lésion microscopiquement décelable.

Aussitôt le prélèvement effectué, on sépare le fragment en deux parties, l'une est immédiatement inoculée après broyage et mise en suspension dans l'eau physiologique au chat N° 6, l'autre est fixée pour étude histologique.

Tout d'abord, notons que ce fragment glandulaire prélevé au cours de l'intervention comprenait une parcelle de la glande sous-maxillaire. Ce fait s'explique si l'on tient compte de ce que parotide et sous-maxillaire chez le chat sont intimement au contact l'une de l'autre et qu'il est parfois difficile de les dissocier macroscopiquement.

a) La parotide ne présente histologiquement que peu de modifications. On constate de l'œdème des cloisons interlobulaires, sans infiltrat inflammatoire ni congestion notable.

Quant aux acini ils présentent des modifications comparables à celles observées chez le chat 2 : aspect clair, aréolaire et acidophile du protoplasma, noyau périphérique irrégulier. Aucune inclusion n'est visible.

b) La sous-maxillaire après des coupes en série de tout le fragment ne permet de constater qu'une lésion très localisée, siégeant en bordure, immédiatement sous la capsule. Elle apparaît au fort grossissement comme un nodule trapézoïdal à base externe. Il s'agit avant tout d'une prolifération de cellules à noyau volumineux, arrondi ou ovalaire, avec 1 ou 2 nucléoles et la chromatine assez finement dessinée ; leur protoplasma est basophile. Ces cellules rappellent les cellules épithéliales des acini glandulaires normaux. Cependant, d'une part la morphologie de leur noyau distendu, boursoufflé et d'autre part, la forme générale ainsi que la teinte de leur protoplasma plus condensé et plus foncé les différen-

cient des cellules glandulaires ; de plus elles ne présentent pas l'ordination de ces dernières. On rencontre aussi plusieurs figures de mitoses. Entre ces cellules d'aspect épithélial on voit quelques éléments libres, polynucléaires, plasmocytes, lymphocytes et rares histiocytes, toujours isolés.

Les colorations spéciales, en particulier par la méthode de Giemsa et par celle de Mann, n'ont pas permis de mettre en évidence les altérations cellulaires et surtout les inclusions protoplasmiques décrites par MM. SOHIER et Ch. JAULMES dans les cellules éliminées par la salive des oreillards et aussi par JOHNSON et GOODPASTURE dans les cellules épithéliales des singes inoculés par voie canaliculaire.

Des coupes en série n'ont pas permis de retrouver des nodules identiques.

En somme il s'agit d'une lésion circonscrite de la glande sous-maxillaire, constituée essentiellement par une prolifération d'éléments cellulaires d'aspect épithélial rappelant les cellules glandulaires mais s'en distinguant par leur morphologie et leur groupement. Ces éléments présentent des altérations nucléaires et des mitoses ; un très léger infiltrat polymorphe les entoure.

L'interprétation d'une telle lésion est délicate.

Tout d'abord on peut songer que ce nodule est dû au traumatisme de l'inoculation expérimentale. Sa localisation périphérique, l'absence d'autres nodules plaident en faveur d'une telle hypothèse, mais l'injection, nous semble-t-il, fut faite assez haut pour être en pleine parotide. d'autre part il ne s'agit pas d'une cicatrice fibreuse.

On peut se demander alors s'il s'agit d'une lésion provoquée par le virus inoculé avec la salive.

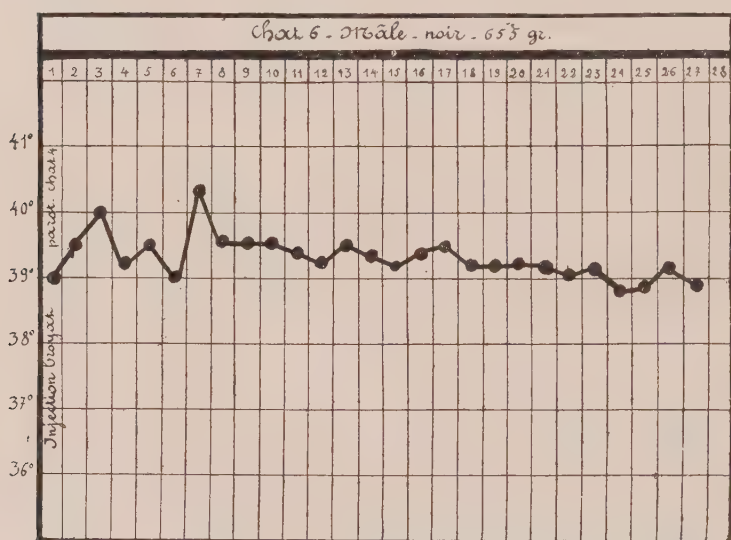
La participation quasi exclusive des cellules glandulaires, leurs altérations pourraient s'expliquer par l'action d'un agent animé cytotrope, cependant on ne retrouve pas les réactions inflammatoires signalées dans les glandes salivaires prélevées par biopsies chez l'homme ou chez les singes inoculés ou celles que traduit l'élimination de cellules altérées par la salive des oreillards. Il est donc impossible de conclure.

4° Chat 6, mâle noir, poids 655 grammes

Inoculé le 24 juin en pleine parotide droite avec le demi fragment de glande salivaire prélevé sur le chat N° 4.

Le 26 juin la parotide inoculée est légèrement augmentée de volume et indurée. Il n'y a pas d'adénopathie satellite.

La glande redevient normale peu à peu et le 2 juillet soit le 9^e jour après l'inoculation les symptômes précédents ont pratiquement disparus. Le 20 juillet on ne notait aucun trouble.



La température atteint 40° le lendemain de l'inoculation puis 39°,2, 39°,5, remontant à 41°,3 le 6^e jour et redescendant ensuite (39°,2 le 18 juin, 38°,8 le 24 juin).

L'animal conserve au cours de l'observation un état général assez bon. A aucun moment on n'a noté de réaction testiculaire.

5° Chat 7, mâle, noir, poids 950 grammes

Inoculé le 22 juillet avec la salive 173 A prélevée 35 minutes plus tôt chez un malade présentant une parotide ourlienne au 3^e jour de son évolution. Cette parotidite devait

d'ailleurs par la suite devenir très importante, s'accompagner d'œdème du cou, puis se compliquer de réaction méningée et d'orchite, en un mot : oreillons à forme sévère.

La salive est injectée par voie intra-parotidienne à droite mais après incision de la peau, donc sous contrôle de la vue, à la dose de $\frac{3}{10}$ de cc., alors qu'à gauche elle est inoculée par injection en pleine parotide, sans contrôle.

La cicatrisation de l'incision se fait normalement en 5 jours.

La parotide droite augmente de volume le 24 juillet puis le 25 et le 26, si bien que le 4^e jour après l'inoculation une tuméfaction importante, non adhérente au plan profond s'est installée.

À gauche la parotide n'est que très légèrement tuméfiée.

Le 30 juillet soit 8 jours après l'inoculation, seule la parotide droite reste très légèrement plus grosse que normalement, aucun signe d'atteinte glandulaire ne sera noté ultérieurement.

La température reste élevée du 4^e au 13^e jour après l'inoculation atteignant 39°,4 39°,8, 40°,1, 39°,8 puis décroissant progressivement pour revenir aux environs de 39° le 17^e jour.

6° Chat 8, femelle, noir et blanc, poids 810 grammes

Inoculé le 21 juillet avec la salive 173 B, salive mixte, parotidienne et sous-maxillaire, prélevée 20 minutes auparavant chez un malade au 2^e jour de ses oreillons.

Injection de $\frac{5}{10}$ de cc. dans le canal de Sténon gauche, la sonde est laissée en place 15 minutes.

Le 25 juillet, légère tuméfaction gauche, mais le 26 très gros gonflement de la parotide gauche, rénitent, non douloureux et sans adhérence aux téguments. Cet état de chose persiste jusqu'au 6^e jour après l'inoculation, puis la fluxion parotidienne diminue progressivement pour disparaître le 31 juillet. Par la suite les deux parotides restent normales.

La température, après être montée à 39°,7 le 3^e jour suivant l'inoculation et s'être maintenue à 39°,8 pendant 3 jours, diminue progressivement à partir du 9^e jour pour revenir à 39°

le 16^e jour. Prise jusqu'au 22^e jour après l'inoculation, elle reste stationnaire à 39°.

Il est à noter par ailleurs que le chat présente à partir du 7 août, des troubles digestifs, des vomissements, du coryza, son poids baisse rapidement à 570 grammes, il refuse alors toute nourriture. Puis progressivement les signes s'amendent, mais le chat reste longtemps amaigri.

Il faut remarquer qu'au même moment plusieurs chats et en particulier certains qui avaient été inoculés 2 ou 3 mois avant, présentent des troubles analogues avec coryza, diarrhée et deux d'entre eux meurent à la suite de phénomènes paralytiques et d'une atteinte profonde de l'état général.

Nous résumerons les résultats des observations que nous avons pu faire au cours de notre expérimentation en tenant compte successivement des modifications de la température, des signes généraux, des symptômes cliniques, en particulier des altérations des parotides inoculées et des autres glandes, enfin des lésions histologiquement décelables.

En ce qui concerne la température, des contrôles effectués chez nos chats avant inoculation nous ont montré qu'ils avaient une température rectale oscillant entre 38°,5 et 39° (chiffres d'ailleurs donnés comme normaux), chez l'un d'eux on nota même 39°,5 avant toute inoculation.

A la suite de l'inoculation les modifications suivantes furent observées. Dans les jours suivant l'inoculation la température s'éleva dans 3 cas sur 5 (chats 6, 7, 8) pour atteindre parfois 40°,3 (chat 6), 40°,1 (chat 7), 39°,8 (chat 8) ; tandis que dans un cas (chat 3) elle restait normale.

Ultérieurement on observa trois ordres de faits.

— Soit une chute progressive en lysis amenant à une température normale en 15 à 20 jours (chats 6, 7, 8).

— Soit une chute progressive avec légère reprise sous forme d'un clocher à 39°,5 (chat 7).

— Soit à une absence de fièvre jusqu'au 17^e jour avec ascension à 39°,6 pendant quelques jours (chat 4).

L'amaigrissement fut noté dans 2 cas (chats 7 et 8) mais il faut remarquer que ces 2 animaux présentèrent alors de

l'inappétence, des troubles digestifs ou du coryza et que des symptômes semblables évoluèrent dans le même temps chez des chats non inoculés.

Les modifications des glandes inoculées peuvent se résumer ainsi :

Tuméfaction immédiate, nulle dans un cas (chat 4), nette dans 2 cas (chats 2 et 3), importante dans 3 cas (chats 6, 7 et 8) sans toutefois que l'on note des signes d'inflammation à pyocoques, en particulier pas d'œdème péri-glandulaire, pas d'adhérences, peu de modification de la température locale. Par la suite la parotide devait reprendre progressivement un aspect normal en 8 à 10 jours dans 4 cas (chats 3, 6, 7 et 8).

Nous ne devons constater de tuméfaction tardive que dans 3 cas, l'une après retour à l'état normal (chat 2, 12^e jour), l'une chez un chat qui n'avait pas présenté de tuméfaction initialement (chat 4, 10^e jour), l'une après régression lente (chat 7, 43^e jour). Nous n'avons noté d'adénopathie satellite que dans 1 cas (chat 2).

En aucun cas nous n'avons constaté de tuméfaction des parotides opposées non inoculées, ni de modifications des testicules chez nos chats mâles.

Enfin les examens histologiques que nous n'avons pratiqués que dans deux cas, car nous n'avions pas, lors de nos premiers essais, cru devoir examiner les parotides des chats n'ayant pas présenté de tuméfaction tardive nette, nous ont permis de constater :

Microscopiquement : les glandes étaient légèrement tuméfiées mais sans modifications nettes de leur coloration.

A l'examen histologique nous avons noté l'absence de congestion, un œdème des cloisons interlobulaires, et de légères modifications des acini dont les cellules avaient un protoplasma aréolaire plus clair que celui des cellules normales et plus acidophile. Les noyaux étaient de forme un peu moins régulière que ceux des cellules normales.

Les canaux excréteurs n'étaient pas modifiés tant en ce qui concerne leurs parois que leur contenu.

Enfin il n'y avait aucun infiltrat inflammatoire interstitiel.

Par contre dans une glande sous-maxillaire, située du même côté qu'une parotide inoculée (chat 4) nous avons constaté la présence d'une lésion nodulaire constituée essentiellement par une prolifération d'éléments cellulaires d'aspect épithélial et un très léger infiltrat inflammatoire polymorphe.

B. ETUDE SYNTHETIQUE

Les auteurs que nous venons de citer ont été amenés à admettre la nature filtrante et la forme invisible de l'agent pathogène des oreillons à la suite de diverses expérimentations au cours desquelles ils ont eu l'impression de reproduire la maladie humaine, sans qu'il leur ait été possible, à aucun moment, de mettre en évidence un agent figuré.

Ils se servent tous d'animaux de laboratoire, essayant de déterminer les oreillons par des injections de différents liquides organiques qu'ils supposent débarrassés de tout germe visible. Il s'agit très souvent de salive passée à travers une bougie Berkfeld, parfois aussi de liquides de ponction parotidienne ou d'eau de lavage de la bouche de malades. Moins souvent, mais encore fréquemment, ils utilisent le liquide céphalo-rachidien recueilli au cours des réactions méningées ourliennes. Enfin ils se servent encore d'émulsions d'organes ou de sang défibriné.

Le plus souvent ces auteurs font les injections intraparotidiennes, intra-testiculaires et intra-cérébrales. Accessoirement la voie intra-veineuse et plus rarement la voie intra-cornéenne sont utilisées.

Les différents animaux de laboratoire ont presque tous été inoculés.

Les injections faites aux petits animaux donnent des résultats négatifs.

Les études entreprises sur le lapin et le chat donnent souvent des résultats divergents. Par contre, les auteurs semblent cependant unanimes à confirmer que la maladie est inoculable au singe. Les expériences sont d'ailleurs nombreuses qui attestent cette réceptivité.

CHAPITRE II

ETUDE CRITIQUE DES RECHERCHES

I. — Les agents figurés

Depuis plus de 60 ans, c'est-à-dire depuis le début de l'ère pasteurienne, on recherche l'agent des oreillons et on est obligé de constater que nos connaissances à son sujet sont bien faibles. Cependant on ne peut pas dire que ce soit une question laissée dans l'oubli, il n'est besoin pour s'en convaincre que de jeter un regard rapide sur la liste des chercheurs déjà bien longue. Dès 1880, convaincu sans doute que la bactériologie pouvait éclairer l'étiologie et la pathogénie de toutes ou presque toutes les maladies, on chercha jusqu'en 1922 à isoler un agent figuré. TEISSIER et ESMEIN confessèrent alors que selon toute vraisemblance les oreillons n'étaient pas dûs à un microbe figuré ; actuellement, il semble de plus en plus logique de penser comme eux, car près de 20 ans de nouvelles recherches dans ce sens n'ont donné aucun résultat. Essayons de dégager pourquoi, on ne peut plus penser que les oreillons sont dûs à un microbe figuré.

Tout d'abord, les germes décrits sont banaux, qu'ils soient bâtonnets, bacilles et surtout cocci, ils n'ont pas de caractères très bien définis. Ce pourrait être de vulgaires saprophytes.

Il y a d'ailleurs un argument en faveur de cette conception et c'est qu'ils ne sont jamais retrouvés par des chercheurs reprenant les expériences de leurs prédécesseurs. En effet, chaque auteur de 1880 à 1924 croit découvrir le microbe des oreillons qui est évidemment différent des microbes découverts avant lui. Il semble bien que si les oreillons étaient dûs à un germe figuré on se serait finalement mis d'accord et toutes les recherches auraient été concordantes. D'une manière générale d'ailleurs, les auteurs marquent leurs conclusions d'un certain scepticisme.

On note très peu d'essais de reproductions expérimentales, soit directement par des produits pathologiques provenant des malades, soit par des cultures microbiennes. BUSQUET et FERRÉ d'une part, MACREY et WALSCH d'autre part, eurent bien quelque espoir de voir le chien contracter les oreillons mais rien de positif ne fut obtenu et souvent, croyant au moyen de culture transmettre la maladie, ils arrivèrent à des lésions suppuratives (BUSQUET et FERRÉ). Or les lésions ourliennes ont toujours régressé sans suppuration.

Tels sont les arguments qui semblent permettre d'affirmer que les oreillons ne sont pas dûs à des germes figurés.

Les travaux de KERMORGANT sont originaux, personne avant lui n'avait songé à incriminer un spirochète dans la pathogénie des oreillons et bien peu de gens depuis, à

part René BÉNARD peut-être, l'ont suivi dans cette voie. Ses travaux forment un tout, sont cohérents et arrivent à des conclusions paraissant logiques et irréfutables et cependant, actuellement, avec le recul du temps on s'aperçoit que les travaux de KERMORGANT n'ont pas eu le retentissement qu'était en droit d'en attendre leur auteur.

On trouve difficilement en effet, dans la littérature ultérieure des observations signalant un spirochète comme étant à l'origine des oreillons.

Certains comme LEVADITI et ses collaborateurs signalent au passage les travaux de KERMORGANT sans les commenter pour arriver à la discussion beaucoup plus intéressante du virus ourlien.

PHILIBERT écrit. « Le spirochète incriminé par KERMORGANT, sans qu'il soit isolé en culture pure, ne mérite pas plus de créance que les bactéries décrites et paraît n'être qu'un saprophyte banal de la bouche. »

Quelles sont en effet les raisons qui nous permettent de douter du spirochète, agent des oreillons.

Ainsi que le dit PHILIBERT, c'est un microbe banal et l'on ne doit pas s'étonner de le trouver dans la bouche où tant de microbes saprophytes voisinent.

Certains auteurs ont essayé de l'isoler, mais sans résultat.

D'autres, le cherchant, ne l'ont pas retrouvé après coloration au Giemsa.

JOHNSON et GOODPASTURE signalent qu'au cours de leurs travaux, qui, ainsi que nous l'avons rappelé, comportent de nombreuses recherches minutieusement conduites, ils n'ont jamais retrouvé de spirochète.

Même R. BÉNARD qui cependant était disposé à croire au spirochète, constate que quelque soit la méthode employée, la coloration est très difficile et les tentatives de culture totalement infructueuses et il écrit par ailleurs, parlant des chercheurs : « Il y en a quelques-uns qui tout en rendant hommage à ses beaux travaux aimeraient à retrouver le spirochète qu'il a décrit dans un milieu moins riche en éléments spiralés de toute nature qu'est la salive. » Il faut croire qu'ils ne l'ont pas trouvé car aujourd'hui la thèse soutenue par KERMORGANT est pratiquement abandonnée.

II. — Les virus

Les échecs qui avaient sanctionnés les recherches sur le rôle des agents figurés ne devaient pas arrêter le sens des travaux. La nature contagieuse, épidémique et l'autonomie de la maladie ourlienne devait amener à rechercher l'existence d'un agent animé spécifique, susceptible de produire l'affection chez l'homme ou chez l'animal d'expérience.

HIPPOCRATE avait déjà signalé cette nature épidémique, de nombreux auteurs ont rapporté des observations dans lesquelles la contagion des oreillons ne peut être mise en doute.

MANGOR en 1773 relate : « Des paysans étaient descendus dans un hôtel de Vibourg où vivaient des étudiants de l'Université ; en peu de temps 300 d'entre eux furent atteints. »

RILLIET rapporte le fait suivant : « Une jeune fille habi-

tant une localité indemne et n'ayant jamais été en contact avec un oreillard vient passer à Genève une journée chez une parente atteinte d'oreillons. Rentrée chez elle, elle contracte la maladie 6 jours après et la transmet 15 jours après à l'un de ses frères qui ne s'était jamais absenté. »

Citons aussi l'observation assez pittoresque, rapportée par FEULARD, dans laquelle une jeune fille en incubation d'oreillons dansa dans un bal avec plusieurs jeunes gens et communiqua la maladie à 8 d'entre eux.

Nous pourrions ainsi multiplier les exemples d'importation de la maladie dans les écoles, les casernes. En un mot, la nature contagieuse des oreillons est unanimement reconnue.

Par ailleurs, on ne pouvait nier que l'on avait affaire à une maladie autonome bien définie dans son incubation, ses symptômes, son évolution.

On en arriva donc à penser que l'agent pathogène existait bien, mais que les méthodes de la bactériologie ne permettaient pas de le découvrir, qu'il était invisible au microscope et même à l'ultra-microscope, qu'il passait à travers les filtres de porcelaine et qu'il ne pouvait être cultivé sur les milieux usuels.

C'est ainsi que GRANATA, dès 1908, à la suite de l'expérimentation précédemment rappelée évoquait le premier l'existence d'un virus filtrant. Mais il faut avouer que la démonstration d'une telle hypothèse s'avérait pleine de difficultés.

On ne peut contrôler, directement du moins, si le liquide pathologique injecté à un animal contient le virus ; c'est

bien souvent une démonstration par l'absurde et on déclare secondairement lorsque l'on croit l'animal malade, « tel liquide injecté contenait le virus ourlien ».

De plus, ne sachant pas exactement ce que l'on injecte, on inocule forcément des corps étrangers, ne seraient-ce que des albumines hétérogènes.

Enfin, les conditions d'expérimentation ne sont pas les conditions naturelles de transmission. On produit forcément un traumatisme en cherchant à inoculer les oreillons.

Il n'est donc pas surprenant, a priori, que des animaux ainsi traités fassent des réactions, et dès lors, comment reconnaître l'action spécifique du virus ourlien ?

En fait, si l'on reprend les expériences tentées, on s'aperçoit que, bien que les résultats soient souvent divergents, les expériences sont souvent superposables. Ainsi, il semble bien acquis, que l'action des liquides pathologiques injectés est la même qu'ils soient filtrés ou non pourvu qu'ils soient amicrobiens, qu'ils provoquent toujours de la température et souvent une tuméfaction non suppurée (à condition qu'ils soient injectés dans une glande).

Que ce soit chez le lapin ou chez le chat on remarque également que les signes observés par les chercheurs sont presque toujours en rapport avec le mode d'injection du liquide pathologique.

GRANATA note une tuméfaction sans suppuration de la parotide ou du testicule suivant que parotide ou testicule ont été injectés.

DE LAVERGNE et ses collaborateurs observent des signes méningo-encéphalitiques, si l'injection est intra-cérébrale.

M. WOLLSTEIN emploie les trois voies (intra-cérébrale,

intra-parotidienne, intra-testiculaire) et fait les mêmes remarques.

Dès lors il est bien difficile de dire dans tout cela la part du virus ourlien. Sans doute, bien que restant locales, les réactions peuvent évoluer dans des délais qui laissent à penser que l'on assiste bien à l'évolution d'un processus distinct de celui provoqué par l'irritation locale, mais là encore les résultats ne sont pas toujours très nets.

Aussi, ces quelques remarques générales énoncées, nous croyons utile de reprendre avec plus de détails une étude critique sommaire des expérimentations les plus importantes tentées sur le lapin, le chat, le singe.

A. ESSAIS DE TRANSMISSION AU LAPIN

Les tentatives de GRANATA, sur lesquelles nous n'avons pu avoir de détails, ne paraissent pas avoir comporté d'essais de passage d'animaux à animaux ; il semble bien que GRANATA n'ait obtenu que des lésions au point d'inoculation évoluant dans des délais qui ne sont pas définis.

Les travaux de DE LAVERGNE, KISSEL, ACCOYER et CHAHIDI apparaissent au contraire à première vue beaucoup plus sérieux. L'injection de liquide céphalo-rachidien d'oreillards par voie sous-occipitale au lapin provoque une réaction méningée avec hypercytose notable non retrouvée chez les animaux qui n'ont reçu que du liquide céphalo-rachidien de sujet normal. Si les animaux sont sacrifiés on constate des lésions méningées se traduisant histologiquement par une infiltration lymphocytaire dans les septums et les méninges molles.

Enfin chez un certain nombre d'animaux (et seulement chez ceux inoculés avec du liquide céphalo-rachidien d'ourliens, disent ces auteurs), on note des lésions caractéristiques de névraxite, disséminées dans la moëlle et l'encéphale avec infiltrat périvasculaire, nodules inflammatoires localisés, infiltration diffuse et atteinte localisée des cellules nobles.

Ces auteurs concluent qu'ils ont apporté la preuve qu'il est possible de déterminer chez le lapin une infection ourlienne expérimentale.

Ce sont ces conclusions qui paraissent bien avoir conduit P. LÉPINE, R. SOHIER et Mlle SAUTTER à reprendre la technique adoptée par DE LAVERGNE en vue d'étudier les réactions méningées lymphocytaires au cours d'infections curables à virus neurotrope. Or ils furent rapidement arrêtés par des discordances entre les résultats qu'ils obtinrent et ceux qu'ils escomptaient. C'est ainsi qu'ils furent amenés à reproduire avec toute la rigueur possible l'expérimentation, en écartant toutes les causes d'erreur et en particulier en observant les résultats obtenus par l'inoculation sous-occipitale au lapin de liquide céphalo-rachidien provenant de sujets normaux ou atteints de maladies diverses sans rapport avec les oreillons. Après avoir expérimenté sur 77 lapins avec un total de 343 examens du liquide céphalo-rachidien dont 163 chez des lapins inoculés avec du liquide céphalo-rachidien d'oreillards, avoir également contrôlé l'effet de la ponction lombaire chez le lapin n'ayant reçu aucune injection, enfin après avoir procédé à des examens histologiques nombreux ils ont donné les conclusions suivantes :

Dans leurs expériences pratiquées avec toute la rigueur désirable, ni chez les lapins inoculés avec du liquide céphalo-rachidien de témoins, ni chez ceux ayant reçu des filtrats de salive, encore moins chez ceux ayant reçu du liquide céphalo-rachidien d'oreillards, ils n'ont vu survenir les réactions décrites par DE LAVERGNE. Ils ont remarqué que la présence de sang même histologique dans le liquide céphalo-rachidien de lapin est la cause d'une réaction cellulaire importante et parfois durable et ils ont été ainsi amené à éliminer tous les animaux qui avaient saigné.

Ils en arrivèrent alors, après avoir retourné le problème dans tous les sens et éliminé toutes les causes d'erreur possibles, à reconnaître qu'ils ne pouvaient obtenir les résultats atteints par DE LAVERGNE.

Sous réserve que la technique employée par P. LÉPINE, R. SOHIER et Mlle SAUTTER, n'ait été défectueuse pour une raison qui échappe, on est en droit d'admettre au moins actuellement, en attendant de nouvelles expérimentations, qu'il n'est pas démontré que le lapin soit réceptif aux oreillons ou de façon plus précise que l'on puisse reproduire la maladie ourlienne chez cet animal.

B. ESSAIS DE TRANSMISSION AU CHAT

Comme pour l'expérimentation précédemment rappelée concernant la transmission au lapin, les essais de M. WOLLSTEIN paraissent tout d'abord très démonstratifs. L'auteur a procédé à des investigations très poussées, étudiant les effets de l'inoculation sur la température, les signes généraux, les modifications de la parotide et du

testicule tant cliniques qu'anatomiques et histologiques ; elle a tenté des passages et contrôlé l'effet des réinoculations et aussi des neutralisations par le sérum de convalescent.

Toutefois, à lire de près dans le texte les protocoles d'expériences (ce que ne paraissent pas avoir fait d'ailleurs tous ceux qui ont cités les travaux de l'auteur américain), on constate déjà certains faits assez surprenants.

En ce qui concerne les essais d'inoculation intra-rachidienne de salive filtrée on remarque que les réactions apparaissent très vite, sans incubation semble-t-il, et qu'elles s'accompagnent de polynucléose importante (66 à 80 %) ; or on sait que la méningite ourlienne humaine est avant tout lymphocytaire.

Deux faits méritent d'être notés au sujet des essais de reproduction des oreillons par injection intra-parotidienne.

Tout d'abord, la température des chats est au moment de l'inoculation de 36°,5 à 37°,5 ; un seul présente 38°,5 ; or on sait que la température normale du chat est de 38°,5 à 39° et nous avons pu nous-même contrôler la température de nos chats avant inoculation et constater qu'elle oscillait entre 38°,5 et 39°, atteignant même une fois pour l'un d'eux 39°,5.

D'autre part, les températures des chats de M. WOLLSTEIN ascensionnent régulièrement, sans période intercalaire d'incubation, ce qui n'est pas l'allure de la courbe chez l'homme.

Enfin les lésions histologiques sont souvent absentes ou des plus discrètes.

Il n'était donc pas, croyons-nous, sans intérêt de reprendre de telles recherches et de confronter les résultats.

1° Essai de reproduction de l'inoculation intra-rachidienne

Il a été pratiqué par R. LÉPINE, R. SOHIER et Mlle SAUTER, nous avons déjà rapporté que ces auteurs n'avaient pas observés les faits rapportés par M. WOLLSTEIN.

2° Essai de reproduction de l'inoculation
par voie intra-parotidienne (essai personnel)

Nous avons donné dans le détail les résultats de notre expérimentation, il nous suffira de reprendre ici une confrontation des observations de M. WOLLSTEIN et des nôtres, ce que nous ferons en signalant au passage, de façon résumée les concordances ou les divergences notées pour chacun des symptômes observés.

En ce qui concerne la température, M. WOLLSTEIN donne des courbes dans lesquelles la température s'élève progressivement et très régulièrement de 1 à 2° pour atteindre 39°,2 et 39°,5.

Nous avons constaté que la température ou bien ne se modifiait pas après l'inoculation ou bien s'élevait rapidement de façon notable pour redescendre ensuite progressivement.

Nos chats n'ont pas eu d'atteinte nette de l'état général comme ceux de M. WOLLSTEIN (à part deux animaux dont les troubles étaient semblables à ceux observés simultanément chez d'autres chats non inoculés. Il semble donc qu'une infection intercurrente ait pu intervenir).

Quant aux modifications de la parotide, que nous avons observées, elles diffèrent de celles décrites par l'auteur américain. En effet la tuméfaction initiale a été chez nos animaux souvent importante et progressivement régressive alors que les animaux de M. WOLLSTEIN ne présentaient qu'une tuméfaction passagère.

Quant à l'augmentation de volume tardive, après inoculation nous l'avons constatée dans 3 cas avec des délais comparables à ceux de M. WOLLSTEIN.

Enfin, en ce qui concerne les lésions anatomiques et histopathologiques, nous avons fait, dans les 2 cas vérifiés, des constatations analogues à celles de M. WOLLSTEIN. Macroscopiquement, la tuméfaction de la glande et microscopiquement l'œdème des cloisons interlobulaires et les légères modifications des acini sont superposables.

Mais nous n'avons pas constaté de congestion, de dilatation des canaux excréteurs, ni surtout d'infiltrat interstitiel.

La lésion nodulaire que nous avons décrite dans la sous-maxillaire n'avait pas été signalée par l'auteur américain.

Que conclure de notre expérimentation et de la confrontation que nous avons fait entre nos observations et celles de M. WOLLSTEIN ?

Il nous paraît tout d'abord que les faits rapportés par l'auteur américain, et que cependant tous les traités classiques ont reproduit, ne sont pas démonstratifs.

La température des chats soumis aux inoculations ne nous semble pas normale. L'ascension thermique est régulièrement progressive, ce qui n'est pas observé chez

l'homme ; de plus on ne constate pas de période d'incubation nette.

Les modifications des parotides restent unilatérales et du côté inoculé.

L'histopathologie, de l'avis de l'auteur américain lui-même, ne décèle aucune modification ; on met en évidence des altérations qui, si elles se rapprochent de certaines constatations faites sur des biopsies de parotides humaines au cours des oreillons (Rocchi), diffèrent de celles signalées lors de nombreux examens de salive faits par notre Maître, M. R. SOHIER.

Est-ce à dire que les résultats de notre expérimentation soient plus démonstratifs ? Nous n'avons pas la prétention de répondre affirmativement. Nos recherches en effet n'ont porté (pour les raisons que nous avons indiquées précédemment) que sur un petit nombre d'animaux et méritent d'être poursuivies avant de conclure. Nous pensons cependant qu'elles ne sont pas absolument négatives.

Nous retiendons en particulier les ascensions thermiques tardives (après incubation) qui, bien que légères et de courte durée, nous semblent indiscutables, de même nous retiendrons les tuméfactions glandulaires tardives qui ainsi prennent une certaine valeur.

Mais nous devons insister sur le fait que jamais nous n'avons pu reproduire de lésions à distance (parotide du côté opposé, testicule par exemple) et que les examens histologiques, sans être négatifs, ne mettent pas en évidence des modifications comparables à celles notées chez l'homme.

Nous pensons donc qu'avant d'apporter des conclusions définitives et malgré les résultats peu encourageants obtenus, il conviendrait de reprendre encore quelques essais d'inoculation au chat. Nous croyons devoir attirer l'attention sur les erreurs tenant aux affections intercurrentes du chat (maladie du jeune chat). C'est seulement après d'autres essais expérimentaux que l'on pourra savoir si le chat est réceptif aux oreillons et confirmer ou infirmer les travaux de M. WOLLSTEIN, qui, bien que cités dans tous les manuels, ne semblent pas, lorsqu'on les étudie attentivement, emporter la conviction sans discussion.

C. ESSAIS DE TRANSMISSION AU SINGE

La réceptivité du singe au virus ourlien est certainement beaucoup plus soutenable, les expériences et surtout les contre-épreuves tentées sont méthodiques et défendables. Les premières expériences furent faites par NICOLLE et CONSEIL, elles ont le grand mérite de s'adresser à un animal d'expérience nouveau et leurs conclusions seront renforcées dans la suite par d'autres travaux. Cependant, elles sont critiquables. Tout d'abord, ces auteurs ne prennent que 3 animaux pour leur expérimentation. Ils leur injectent un liquide de ponction parotidienne, mais $1/4$ ou même $1/8$ de cc., ce qui doit être bien difficile à réaliser. Enfin les produits pathologiques de 5 malades seulement sont utilisés. Quoiqu'il en soit ces expériences furent les premières faites sur le singe et sans être absolument probantes sont déjà un argument en faveur de la réceptivité du singe au virus ourlien. D'autres auteurs

par la suite reprirent ces expériences et démontrèrent, à notre avis la réceptivité du singe.

Voici par ordre de valeur croissante quelles nous paraissent être les preuves fournies à l'appui de cette théorie :

1° GORDON, par voie intra-veineuse et intra-péritonéale produit une parotidite. Ce qui prouverait bien l'affinité du germe ainsi introduit dans l'organisme pour le tissu glandulaire. Cette expérience n'a qu'un défaut, c'est qu'elle est unique, mais enfin, elle satisfait l'esprit car on est sûr que ce ne sont ni les traumatismes, ni les corps étrangers qui ont pu déclencher cette parotidite.

2° JOHNSON et GOODPASTURE d'une part, P. LÉPINE et R. SOHIER d'autre part ont pu réaliser des passages de singe à singe. Nous ne voulons pas dire par là qu'ils ont forcément retransmis les oreillons mais ils ont probablement retransmis un virus.

3° R. SOHIER et JAULMES ont trouvé des inclusions protoplasmiques très spéciales dans les culots de centrifugation ou de sédimentation de salive d'oreillard et ils remarquent que JOHNSON et GOODPASTURE avaient observé des inclusions comparables aux leurs dans les cellules glandulaires de la parotide de singes inoculés avec des salives de malades atteints d'oreillons. Ceci est à notre avis un argument de valeur.

4° Enfin si l'expérimentation fut rigoureuse, comme nous le supposons, JOHNSON et GOODPASTURE ont apporté une preuve quasi irréfutable de la transmission ourlienne au singe. Ces auteurs tentent de transmettre à 17 humains volontaires, les oreillons à partir d'un singe présumé atteint lui-même.

4 anciens oreillards ne sont nullement incommodés.

6 personnes présentent une parotidite classique.

3 sujets font une réaction douteuse.

4 autres ne présentent rien de caractéristique.

Done, en résumé, on peut adresser une critique à la plupart des essais de reproduction expérimentale des oreillons, c'est que par injection de produits pathogènes on obtient presque exclusivement des réactions locales qui, à notre avis, ne constituent pas un test suffisant pour affirmer la transmission de la maladie aux animaux. Certaines gens peuvent évidemment arguer que si les réactions locales ne prouvent pratiquement rien comment expliquer qu'à partir de l'une d'elles on puisse créer de nouvelles lésions par passage chez d'autres animaux. Cet argument ne présente pas grande valeur car, en recueillant le produit pathogène et au cours des manipulations ultérieures inévitables, on peut introduire des corps étrangers dans le liquide à injecter ; enfin le traumatisme inhérent à une telle injection subsiste toujours.

Il n'y a guère que le singe qui fasse des réactions à distance, réactions d'ordre général le plus souvent (mise à part l'expérimentation chez le chat qui demande encore des confirmations à ce point de vue), réaction d'ordre spécifique dans l'observation de GORDON puisque cet auteur reproduit une parotidite à distance.

Cependant, il se peut malgré tout, que les réactions au point d'inoculation soient spécifiques, mais il faudrait le prouver. L'étude histologique des lésions observées permettrait peut-être de résoudre ce problème. Si les inclusions décrites chez le singe et chez l'homme, et sur les-

quelles nous allons revenir, ont cette spécificité, nous pensons que faute de pouvoir transmettre la maladie humaine, c'est dans un test de ce genre qu'il faudra chercher la preuve de la réceptivité de certains animaux, autres que le singe. Mais nous ne pouvons aborder avec fruit cette étude qu'après avoir analysé le mode d'action du virus ourlien.

Deuxième Partie
Mode d'action du Virus

CHAPITRE PREMIER

NOTIONS ACQUISES

I. — Mode de contamination

A. CHEZ L'HOMME

Pratiquement on n'a aucune précision sur la porte d'entrée exacte du virus dans l'organisme. La plupart des épidémiologistes tenant compte de ce que la parotide est en fait toujours atteinte, sont conduits à admettre que le virus doit être éliminé par la salive. Il ne paraît alors possible de retenir que trois modes d'entrée dans l'organisme, à partir des gouttelettes de Pflugge émises par le malade :

soit par la bouche, le virus remontant ensuite par les canaux salivaires ;

soit par l'œil, sans léser pour autant l'appareil oculaire, agissant ainsi à la manière du virus rabique ;

soit enfin par le rhino-pharynx.

Ayant pénétré dans l'organisme, quelles sont les voies qui s'offrent à ce virus ?

Tout d'abord la voie canaliculaire ; il remonterait ainsi les canaux salivaires, le canal de Sténon principalement. Cette théorie ferait des oreillons une maladie avant tout salivaire, ce qui est loin d'être démontré actuellement.

Par ailleurs les arguments histopathologiques et cytologiques que nous reprendrons plus loin sont encore contraires à cette conception.

Le virus pourrait également emprunter la voie sanguine

— soit après avoir remonté les canaux salivaires, sans léser le tissu glandulaire, être pris par le flot sanguin et se localiser secondairement. Cette théorie serait à rapprocher de la conception pathogénique faisant faire au méningocoque un circuit septicémique avant de se fixer sur la méninge.

— soit après avoir traversé l'ethmoïde passer dans les vaisseaux des plexus choroïdes et diffuser dans l'économie par voie sanguine. Une telle conception permettrait d'expliquer les atteintes, assez disparates au premier abord, du virus ourlien, atteintes parotidiennes, testiculaires ou ovariennes, méningitiques, encéphalitiques, pancréatiques. Les oreillons seraient une « poly-viscéríte » ainsi que le dit MOUTIER.

Enfin, le virus pourrait suivre la voie nerveuse après avoir pénétré dans l'organisme par l'œil ou par le bulbe olfactif, empruntant dans ce dernier cas, la porte d'entrée rhino-pharyngée.

Cette dernière conception est celle qui a le plus de faveur actuellement car les dernières données cliniques sont en accord avec elle.

B. CHEZ L'ANIMAL

Il n'y a pas, à notre avis, possibilité de tirer argument des expériences tentées sur l'animal, à part sur le singe.

pour expliquer la contamination de l'homme par le virus ourlien.

Des expériences sont faites dans ce but par M. WOLLS-TEIN sur le chat, par DE LAVERGNE, KISSEL, ACCOYER et CHAHIDI sur le lapin. Ces auteurs utilisent diverses voies. D'une manière générale ils n'obtiennent aucune réaction à distance ; toutes les lésions observées apparaissent au point d'inoculation ; parotidites, orchites, méningites sont toutes obtenues après injection *in situ*, peut-être dues, en partie tout au moins, au traumatisme opératoire.

Cependant, JOHNSON et GOODPASTURE ont fait certaines expériences très intéressantes à ce sujet. Ces expériences sont le moins traumatisantes possible, donc se rapprochent davantage de la transmission humaine. Ils déterminent une parotidite chez le singe en introduisant par simple cathétérisme du canal de Sténon le liquide pathogène. L'histopathologie met en évidence des lésions dégénératives des acini et une infiltration interstitielle de la parotide. Dans une seconde série d'expériences, déjà citées, ils retransmettent les oreillons à des humains volontaires en leur faisant garder pendant 10 minutes une émulsion de parotide de singe malade, dans la bouche, puis ils leur placent un tampon imbibé de cette même émulsion, sur l'orifice du canal de Sténon pendant 15 minutes.

Ces expériences de JOHNSON et GOODPASTURE ont le grand mérite de se rapprocher beaucoup de la réalité. Elles tendraient à démontrer que le virus emprunte la voie canaliculaire ; or la clinique, ainsi que nous le verrons bientôt, prouverait plutôt que le virus diffuse dans l'organisme

par voie nerveuse. Pour concilier les deux thèses précédentes on est amené à admettre que le virus, remontant les canaux salivaires, est immédiatement repris par les filets ou ganglions nerveux très nombreux (NETTER) et diffusé ainsi dans l'économie. Il se peut que ce soit effectivement le mode de pénétration du virus ourlien chez l'homme.

II. — Clinique

Ayant l'esprit attiré par les méningites, complications possibles des oreillons, par certains petits signes cliniques tels que le ralentissement du pouls, une légère raideur de la nuque, des céphalées, les auteurs ont remarqué que les oreillons ne se bornaient pas uniquement à des troubles glandulaires, mais que leur atteinte était beaucoup plus générale et leurs découvertes jettent un jour nouveau sur le virus ourlien.

Certains admettent même l'atteinte primitivement nerveuse des oreillons (NETTER). WEISSENBACH, G. BASCH et M. BASCH vont jusqu'à considérer les réactions méningées comme « secondaires à des lésions parenchymateuses cérébro-médullaires, elles-mêmes dues à la localisation du virus ourlien sur le système nerveux central ». A la suite de ces auteurs on a publié des observations de méningites ourliennes non suivies de gonflement parotidien et on tend à admettre que nombre de méningites lymphocytaires curables ne seraient que la maladie ourlienne au moins pour une période de son évolution.

De tels progrès n'ont pu être faits dans la recherche du mode d'action du virus ourlien que grâce aux constatations de HUTINEL et MONOD. Ces auteurs découvrirent en effet la fréquence des altérations du liquide céphalo-rachidien au cours des oreillons même chez des malades ne semblant pas présenter de troubles nerveux.

DE MASSARY, TÖCKMANN et LUCE signalent que le liquide céphalo-rachidien de 36 ourliens comportait d'importantes modifications, bien que cliniquement 16 d'entre eux seulement présentaient un syndrome méningé.

JAMBON découvre des réactions méningées, non décelables par la clinique, dans 21 % des cas grâce aux troubles histo-chimiques du liquide céphalo-rachidien.

D'ailleurs WEISSENBACH, G. BASCH et M. BASCH croient trouver dans la formule du liquide céphalo-rachidien des éléments d'une « valeur diagnostique considérable ».

On a pu ainsi systématiser ces atteintes du virus ourlien et décrire différentes formes suivant le rapport existant entre les signes parotidiens et les signes méningés ou névraxitiques. Voici la classification proposée par G. ANDRIEU, J. PASSA et A. TOURNIAIRE :

1° Les méningo-encéphalites primitives, précédant les atteintes glandulaires (HALLÉ et TIXIER).

2° Les méningo-encéphalites apparaissant au cours des oreillons, soit méningites (CHAUFFARD et BODIN), soit méningo-encéphalo-myélites très polymorphes, soit encéphalites pures (à l'exclusion de tout signe méningé) individualisées par le mémoire de A. LÉMIERRE, J. LIÈVRE et PHAM-HU-CHI, soit névrites et polynévrites.

3° Les méningo-encéphalites autonomes, surtout invoquées par WEISSENBACH, G. BASCH et M. BASCH.

Donc actuellement la clinique tend à prouver que le virus ourlien est un virus neurotrope donnant des syndromes variés dans lesquels on peut très souvent déceler l'atteinte des méninges ou du névraxe aussi bénigne soit-elle.

III. — Histopathologie et cytologie

A. CHEZ L'HOMME

1° Autopsies

La clinique nous indique donc que le virus ourlien est probablement neurotrope ; les auteurs essayèrent de trouver par l'histopathologie la preuve formelle de ce caractère. Mais si les oreillons présentent une forte morbidité, ils sont exceptionnellement mortels et rares sont les observations publiées d'examens parotidiens après autopsie. Cependant les rapporteurs de ces cas arrivent tous aux mêmes conclusions. Examinant histologiquement des parotides prélevées à l'autopsie, ils constatent que les lésions intéressent principalement le tissu interstitiel, notant une congestion importante de toute la glande avec des capillaires très dilatés ; un important œdème infiltre le tissu conjonctif, de plus des cellules « foule d'éléments migrants » ou « leucocytes mononucléaires » forment des nappes d'infiltration du conjonctif. Telles sont les remarques sensiblement concordantes de CORNIL et RANVIER, de DOPTER et REPACI, de DELATER. Mais ensuite leurs

constatations sont divergentes, les uns plaçant les plages d'infiltrat surtout autour des vaisseaux, les autres surtout autour des canaux excréteurs. Seul DELATER note des altérations des cellules acineuses.

2° *Biopsies*

A côté des autopsies très rares, des examens furent pratiqués sur des coupes provenant de biopsies.

Pour ROCCHI qui examine 4 biopsies de parotides, les lésions sont sensiblement les mêmes que celles constatées à l'autopsie, c'est-à-dire, lésions du tissu interstitiel avec intégrité des cellules nobles.

DE LAVERGNE, KISSEL et LEICHTMAN examinent la parotide d'un enfant de 7 ans atteint d'oreillons depuis 3 jours. Ils remarquent eux aussi des « plages d'aspect inflammatoire », à limites irrégulières, dans le tissu interstitiel et se prolongeant en « coulées » entre les acini. Ils notent le caractère nécrotique des cellules composant l'infiltrat. Mais à l'inverse de ROCCHI, ils constatent que les cellules acineuses peuvent être atteintes par l'inflammation interstitielle dont les coulées dissocient la structure glandulaire.

DE LAVERGNE et ses collaborateurs essayent ensuite d'expliquer, grâce à leurs constatations personnelles et à celles de leurs prédécesseurs, la pathogénie des oreillons et c'est ce qui, à notre point de vue actuel, est le plus intéressant.

Peut-on, disent-ils en substance, comparer le virus ourlien à des bactéries figurées qui remonteraient de la bouche par les canaux salivaires ? Certainement pas, car

tout d'abord, le virus ourlien ne provoque pas une inflammation banale à polynucléaires mais une réaction lymphocytaire ; de plus les canaux ne semblent pas spécialement être le centre des zones infiltrées d'ailleurs très irrégulières ; enfin, si la voie d'infection était « ascendante », on devrait trouver des lésions considérables au niveau des canaux ; or les auteurs, presque unanimement, ne relatent que des atteintes faibles et pas du tout caractéristiques, se bornant à une « masse hyaline obstruant la lumière », contenant quelques cellules d'infiltrat et de l'épithélium de revêtement.

Alors, le virus arrive-t-il aux glandes salivaires par voie descendante, c'est-à-dire, sanguine ou nerveuse ? Rien ne permet non-plus de porter une telle affirmation. Seule la similitude d'action avec la rage et l'encéphalite permet, selon NETTER, de penser que le virus ourlien se propage aux glandes salivaires par voie nerveuse.

DE LAVERGNE, P. KISSEL et P. LEICHTMAN écrivent : « Le parallélisme si frappant qu'on ne peut contester, qui se poursuit même dans les détails, entre les lésions de la parotidite rabique et celles de la parotidite ourlienne représente, à défaut de preuve directe, un argument indirect mais du plus grand poids en faveur de l'arrivée, dans la glande, d'un ultra-virus qui s'y trouve conduit par voie nerveuse. »

3° *Cytologie salivaire*

J.-A. SICARD et DOPFER ont songé les premiers à étudier la cytologie du liquide parotidien au cours des oreillons. Pour cela ils prélèvent la salive par cathétérisme du canal

de Sténon au moyen d'une sonde molle. Ils constatent ainsi, que le liquide parotidien est normalement limpide, très fluide et assez abondant, que chez un oreillard la collecte est beaucoup plus difficile, la salive facilement troublée et contenant en suspension des amas cellulaires assez abondants.

Au microscope et dès les premiers jours, nous disent ces auteurs, après coloration à l'hématoïne-éosine, on voit des polynucléaires, des lymphocytes et des gros mononucléaires, puis apparaissent les éléments propres de la glande, cellules acineuses plus ou moins déformées ou mutilées, cellules fusiformes provenant de l'épithélium des canaux. Enfin, vers la fin de la tuméfaction glandulaire, ces éléments deviennent plus rares, gros mononucléaires et lymphocytes subsistant les derniers.

R. SOHIER et Ch. JAULMES reprenant les travaux de SICARD et DOPTER, retrouvent à peu près les mêmes éléments cellulaires, en particulier les cellules de l'épithélium glandulaire, mais en beaucoup plus grand nombre, réunies souvent en « véritables cylindres épithéliaux ». Ils constatent qu'elles sont souvent altérées avec un protoplasma plus homogène et un noyau modifié dans sa structure et augmenté de volume. De plus ces auteurs notent, sinon l'existence d'inclusions nucléaires (ce qui favoriserait encore le rapprochement avec la rage), du moins des inclusions protoplasmiques. Employant une méthode de préparation spéciale permettant de faire de véritables coupes de salive incluse dans la gélose et colorées par la méthode de Mann, ils découvrent des « corpuscules arrondis colorés en rouge vif, à contours nets et laissant autour

«d'eux un halo clair» qu'ils rapprochent des inclusions décrites par JOHNSON et GOODPASTURE dans les cellules glandulaires de parotides de singes atteints d'oreillons, à la suite d'une injection de salive d'oreillards.

Notre Maître, M. le Professeur R. SOHIER, étudiant à nouveau tout récemment, la cytologie salivaire des sujets atteints d'oreillons a fait des constatations qui complètent son étude entreprise en collaboration avec M. Ch. JAULMES. Utilisant toujours l'appareil qu'il imagina et décrivit avec M. A. NABONNE pour recueillir la salive, il put se placer dans les conditions optima de recherches. Grâce à cet appareil les lésions du canal de Sténon, possibles par simple cathétérisme, sont inexistantes. On ne risque donc pas de voir au microscope des cellules arrachées aux canaux salivaires. De plus les malades supportent très bien la ventouse appliquée contre la muqueuse jugale. Enfin, on peut prélever rapidement la quantité de salive nécessaire. Voici à l'examen de la salive ainsi obtenue les constatations qui furent faites, en tenant compte des résultats d'examen de plus de 250 salives d'oreillards.

1° Aspect macroscopique : la salive normale est rapidement recueillie, elle est très fluide, parfois légèrement visqueuse, très limpide, eau de roche ; si un trouble secondaire apparaît, il est dû à la précipitation des carbonates en dépôt pulvérulent par le gaz carbonique en quantité variable dans la salive.

La salive pathologique est parfois assez difficile à obtenir car dans ces cas, la sécrétion est très peu abondante, mais pratiquement, on arrive toujours à en avoir une quantité très suffisante. Elle peut être simplement louche ou avoir un aspect laiteux. Sa consistance est visqueuse, au repos un dépôt blanchâtre, épais, se produit.

2° Aspect microscopique : Dans la salive normale on ne remarque que quelques cellules pavimenteuses de la muqueuse buccale détachées probablement par le frottement de la ventouse de l'appareil.

Dans la salive d'oreillards, on trouve :

a) Des éléments mobiles du sang, soit polynucléés : polynucléaires neutrophiles surtout mais plus ou moins altérés, soit mononucléés : lymphocytes et moyens mononucléaires.

b) Des macrophages ; assez abondants dans certaines salives, phagocytant des débris cellulaires et même des polynucléaires encore reconnaissables.

c) Des cellules épithéliales ; rarement normales, le plus souvent altérées, le noyau augmenté de volume, la chromatine se condensant en gros amas vermiculés. Leur protoplasma est parfois très réduit et seul le noyau nu peut subsister.

A côté de ces cellules, on remarque d'autres éléments moins facilement identifiables, volumineux, à noyau excentrique, rejeté à un pôle, en forme de croissant, à protoplasma spumeux, parfois aréolaire. Leur taille, l'aspect du protoplasma, incitent à penser qu'il s'agit encore d'éléments épithéliaux, mais il y a beaucoup de réserve à faire sur la nature macrophagique possible de ces éléments.

d) Des éléments de nature indéterminée, volumineux (35 à 40 μ), à noyau multifolié, avec des inclusions basophiles.

Mais les constatations, de loin les plus intéressantes, sont celles faites au sujet des inclusions salivaires déjà décrites en partie.

1° Morphologie de ces inclusions :

a) Inclusions typiques : elles sont arrondies, de 2 à 5 μ de diamètre, colorées en rouge vif par la méthode de Mann.

b) Autres masses incluses : ce sont des corps également arrondis de même taille que les précédentes, parfois plus volumineuses, mais qui se colorent en rouge violet par la méthode de Mann, en rouge pourpre par la méthode de Lépine. Le halo qui les entoure est moins net que celui qui entoure les inclusions typiques.

On ne trouve en général qu'une seule inclusion par élément cellulaire, cependant 2 ou 3 peuvent être rencontrées, dans ce cas leur taille est inégale.

2° Leur siège dans les cellules :

a) Intra-protoplasmiques : elles siègent à n'importe quel point mais sont presque toujours entourées d'un halo clair.

b) Elles sont parfois libres, lorsque les cellules sont détruites ou très altérées.

c) Intra-nucléaires : ce sont alors de rares formations rouges, différentes des nucléoles.

3° Morphologie des cellules dans lesquelles on les rencontre :

Le plus souvent ces cellules sont assez volumineuses, leur noyau, en croissant de lune, se colore en bleu par la méthode de Lépine.

Quand les inclusions sont typiques, c'est-à-dire, rouge vif, entourées d'un halo clair, elles sont seules dans le protoplasma, il n'y a pas d'autres formations incluses. Les polynucléaires n'en contiennent pratiquement pas.

Mais il semble qu'on rencontre, sinon des inclusions typiques, du moins des masses signalées précédemment et colorées en rouge violet, dans des cellules qui paraissent avoir phagocyté des polynucléaires.

4° La nature des cellules contenant les inclusions.

Il paraît y avoir deux types différents de cellules.

a) Les inclusions rouges se remarquent dans des cellules épithéliales, en général, très altérées, ou dans des cellules à fonction macrophagique.

b) Les inclusions basophiles seraient plutôt dans des polynucléaires altérés et également dans des cellules à fonction macrophagique.

Quoique les inclusions, précédemment décrites, n'aient pas été observées lors d'examens histologiques de parotides humaines on est en droit d'espérer toutefois qu'elles sont le reflet spécifique de l'affection humaine due au virus ourlien. Il est possible, de plus, que des examens biopsiques ultérieurs mettent en évidence pareilles inclusions, que, par ailleurs, JOHNSON et GOODPASTURE ont déjà remarquées dans la parotide de singe expérimentalement inoculé.

B. CHEZ L'ANIMAL

M. WOLLSTEIN a décrit des lésions histologiques observées chez le chat après injection de salive dans la parotide. Elle signale tout d'abord que ces lésions ne sont pas constantes et que, lorsqu'elles existent, elles consistent surtout en un œdème du tissu conjonctif avec infiltration de mononucléaires, somme toute, lésions paraissant assez différentes de celles observées chez l'homme.

JOHNSON et GOODPASTURE ont fait sur les parotides de singes injectées avec de la salive d'oreillards, des constatations très intéressantes.

A l'examen microscopique ils ne notent aucune réaction inflammatoire, mais les amas lymphoïdes et les grands mononucléaires sont nombreux. Le tissu interstitiel est œdémateux, des lymphocytes apparaissent dans beaucoup de canaux. Certaines cellules acineuses présentent des signes de dégénérescence caractérisée surtout par des inclusions « habituellement simples, arrondies et faiblement colorées par l'éosine ... elles sont entourées par un halo primaire très net et mesurant environ $4\ \mu$ de diamètre ». Ces inclusions seraient spécifiques. Enfin ils notent des hémorragies dans la partie centrale des lobules.

En résumé, si l'on ne peut pas se baser sur les recherches histologiques de M. WOLLSTEIN pour affirmer que les oreillons sont dûs à un virus et que le chat est réceptif, car ces recherches sont peu démonstratives dans l'ensemble, du moins les constatations de JOHNSON et GOODPASTURE rappellent de très près les observations post-mortem, biopsiques et cytologiques. Il est intéressant de remar-

quer qu'ils trouvent chez le singe les inclusions décrites par R. SOHIER et Ch. JAULMES dans la salive humaine. Enfin leurs constatations histologiques sont en tout point comparables à celles qu'ont fait V. DE LAVERGNE, P. KISSEL et P. LEICHTMAN sur une biopsie de parotide humaine.

CHAPITRE II

CRITIQUE DES NOTIONS ACQUISES

Nous envisagerons maintenant quelles sont les déductions que l'on peut tirer des notions acquises sur le mode d'action du virus ourlien permettant de mieux caractériser et définir cet agent pathogène.

L'expérimentation sur l'animal tendrait à faire admettre la voie de pénétration canaliculaire, à la suite des seuls travaux positifs de JOHNSON et GOODPASTURE, le virus partant de la bouche et gagnant, par les canaux salivaires, les glandes infectées.

Par contre, la clinique, l'anatomie pathologique et la cytologie, permettent de penser à la diffusion nerveuse du virus, à son affinité soit latente, soit patente pour la cellule nerveuse avant toute autre.

Les examens histopathologiques, plutôt rares, dont les conclusions varient avec chaque auteur, les uns trouvant les lésions surtout interstitielles et centrées par les canaux excréteurs, certains les trouvant autour des vaisseaux sanguins, d'autres ne leur attribuant aucune systématisation, les derniers enfin les remarquant, en partie dans les

éléments acineux, conduisent à admettre que, par similitude avec l'histopathologie des parotides rabiques ou encéphalitiques que nous décrirons plus loin, la diffusion du virus ourlien se fait par voie descendante, c'est-à-dire nerveuse.

L'étude de la cytologie salivaire, par la découverte d'inclusions cellulaires qui permettent le rapprochement avec d'autres maladies à virus empruntant la voie nerveuse, prouve encore l'affinité du virus ourlien pour la cellule nerveuse.

Le mode de pénétration dans l'organisme est difficile à connaître ; toutes les solutions possibles ont été envisagées avec des arguments défendables pour chacune d'elles. En fait, on n'a pas de preuves irréfutables permettant d'affirmer la diffusion du virus à partir de telle ou telle porte d'entrée. Cependant, admettant l'affinité primaire du virus ourlien pour les cellules nerveuses, on peut penser à trois voies de pénétration possibles.

L'une est discutable, c'est la voie canaliculaire proposée incidemment dans leurs recherches par JOHNSON et GOODPASTURE ; il faudrait dans ce cas admettre la reprise immédiate du virus par les filets ou ganglions nerveux très nombreux dans les glandes salivaires.

La pénétration par la conjonctive et la cornée, rapprocherait beaucoup le virus ourlien du virus rabique.

La pénétration par le rhino-pharynx permettrait de le comparer davantage au virus poliomyélitique.

Si le mode de diffusion du virus ourlien dans l'organisme est discutable, il semble bien établi que, la clinique, l'histopathologie, la cytologie et la similitude d'action

avec d'autres virus font de lui un virus avant tout neurotrophe. Voyons s'il mérite bien ce qualificatif et si les définitions proposées par A. PHILIBERT s'appliquent bien à lui.

Nous ne reviendrons pas sur les caractères des virus filtrants qu'il possède évidemment. Il filtre à travers les bougies Berkfeld, il est invisible, incultivable, ne produit pas de lésions suppuratives.

Mais surtout le virus ourlien provoque la lyse, la destruction cellulaire (DELATER, DE LAVERGNE, KISSEL et LEICHTMANN, SICARD et DOPTER, SOHIER et JAULMES) et détermine l'apparition d'inclusions (JOHNSON et GOODPASTURE, R. SOHIER et Ch. JAULMES). Il ne provoque pas la segmentation karyokinétique, mais aucun virus neurotrophe ne la provoque (A. PHILIBERT).

Il affectionne les cellules en voie de karyokinèse, cellules acineuses salivaires ou pancréatiques et plus encore les cellules séminales, jeunes par excellence.

Tels sont les caractères qui permettent de le faire entrer dans le groupe des virus cytotropes décrits par A. PHILIBERT.

Ainsi donc, si de la première partie de notre ouvrage on pouvait conclure que les oreillons étaient probablement dûs à un virus filtrant, invisible et transmissible, la deuxième partie paraît devoir nous permettre de dire que c'est un virus cytotrope-neutrotrophe.

Troisième partie

Place nosologique du virus ourlien

Nous venons d'admettre en conclusion de la deuxième partie de notre travail que le virus ourlien était un virus cytotrope et très vraisemblablement neurotrope.

Est-il possible de pousser plus loin l'étude de ses propriétés et en particulier peut-on le situer dans le groupe des virus dont le cytotropisme et le neurotropisme sont actuellement admis ?

C'est la question à laquelle nous allons essayer de répondre dans le chapitre qui va suivre.

Nous nous efforcerons, en confrontant les notions acquises, en particulier en clinique et en histopathologie, de fixer la place qui peut être donnée au virus des oreillons.

Comme pour divers problèmes, précédemment envisagés au cours de notre étude nous nous trouverons en présence de solutions proposées parfois depuis longtemps ; à titre d'exemple, il y a déjà de nombreuses années que l'on avait tenté de rapprocher les oreillons de l'encéphalite

épidémique, voire même de la rage, mais il n'est pas inutile, croyons-nous, de reprendre cette étude nosologique à la lumière des faits acquis plus récemment et de l'évolution des idées en matière d'ultra-virus.

CHAPITRE PREMIER

POINT DE VUE HISTOPATHOLOGIQUE

Nous envisagerons dans ce chapitre un certain nombre de maladies produisant des lésions parotidiennes se rapprochant, histologiquement parlant, de la parotidite ourlienne.

I. — Etude histologique

A. La RAGE. — A l'examen histologique d'une parotidite rabique on remarque :

1° Des lésions interstitielles, caractérisées par une infiltration de polynucléaires, puis de macrophages.

2° Des lésions épithéliales se traduisant par une dégénérescence hyaline des cellules glandulaires.

3° L'évolution des phénomènes ; après leur invasion, les polynucléaires dégénèrent avec apparition de granulations basophiles devenant acidophiles, d'origine nucléaire, donc différentes des corps de Négri. Cette polynucléose doit mettre en liberté les substances spéciales qui provoquent l'altération des cellules glandulaires (destruction du noyau, apparition de masses incluses). Des macrophages,

d'une grande plasticité digèrent ensuite polynucléaires et cellules glandulaires (MANOUELIAN).

B. L'ENCEPHALITE EPIDEMIQUE dite LETHARGIQUE provoquerait également :

1° Des lésions interstitielles : des macronucléaires infiltrent abondamment le tissu interlobulaire, se fixant soit autour des vaisseaux, soit autour des canaux excréteurs, soit autour des acini.

2° Des lésions glandulaires, tout à fait semblables à celles produites par le virus rabique (NETTER).

II. — Etude des inclusions cellulaires

Nous ne tiendrons compte dans cet essai de rapprochement que des affections pouvant toucher la parotide ou dont le virus du moins peut s'éliminer par la salive ; nous n'envisagerons donc pas toutes les maladies à ultravirus susceptibles de provoquer l'apparition d'inclusions.

A. MALADIE HUMAINE ET ANIMALE : LA RAGE

D'après MANOUELIAN on peut trouver deux sortes d'inclusions :

1° Des corps de Négri vrais, exclusivement dans les cellules sympathiques composant les ganglions nerveux, nombreux dans les glandes salivaires et visibles, les uns macroscopiquement, les autres microscopiquement.

2° Des inclusions rappelant les corps de Négri, dans les cellules glandulaires désintégrées. Certaines, provenant

de la destruction du noyau, d'abord basophiles, puis acidophiles. peuvent particulièrement rappeler les corps de Négri.

B. MALADIES ANIMALES

1° Encéphalo-myélite des équidés.

On rencontre des inclusions dans le tissu nerveux et dans les neurones intra-parotidiens. Ce sont les corpuscules de Joest-Degen, acidophiles, siégeant dans le noyau, entourés d'un halo bleu, s'ils sont colorés par la méthode de Mann, d'un halo clair, s'ils sont colorés par la méthode de Lentz.

2° Maladie du jeune chien ou maladie de Carré.

NICOLAU a décrit des inclusions rencontrées à la fois dans la parotide et dans le pancréas. Elles siègent dans les cellules glandulaires, mesurent de 7 à 10 μ de diamètre, ont un aspect homogène, sont oxyphiles et intracytoplasmiques. Il est à remarquer toutefois que ces inclusions peuvent aussi bien se trouver en d'autres points de l'économie.

Notons à ce propos qu'il serait intéressant de reprendre des essais de transmission des oreillons au chien en utilisant en particulier l'inoculation dans la parotide par voie canaliculaire. Tel aurait été notre but si le temps ne nous avait pas fait défaut.

On remarque ainsi que des maladies aussi dissemblables par leur clinique, puisque certaines ne sont même pas transmissibles à l'homme, se ressemblent beaucoup par

leur histopathologie, à tel point que tant la description des lésions observées que celles des inclusions intra-protoplasmiques sont superposables à celles de la parotidite ourlienne.

Donc, en tenant compte de l'histopathologie on peut rapprocher le virus des oreillons, des virus de la rage, de l'encéphalite épidémique, de l'encéphalo-myélite des équidés et de la maladie des jeunes chiens.

CHAPITRE II

POINT DE VUE CLINIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE

La clinique ne permet pas de faire, entre certaines maladies et les oreillons, une comparaison aussi étroitement parallèle que l'histopathologie.

Cependant, il est curieux de constater que des affections totalement différentes par leur localisation initiale et leur pronostic, peuvent à un moment de leur évolution, sinon provoquer les mêmes symptômes, du moins s'accompagner de lésions semblables.

Ainsi on peut rapprocher :

1° La rage qui, pratiquement, n'apparaît qu'après une morsure de mammifère malade, principalement une morsure de chien. Elle se caractérise tout d'abord par une excitation motrice, sensorielle et psychique accompagnée bientôt de phénomènes généraux ; elle évolue souvent vers une paralysie se généralisant progressivement, enfin elle produit une parotidite, pas toujours cliniquement décelable d'ailleurs ; le virus rabique est éliminé par la salive.

2° L'encéphalite léthargique dont le virus emprunte probablement la porte d'entrée naso-pharyngée, peut atteindre le névraxe en des points très variables et provoquer les symptômes les plus divers (de même que le virus our-

lien). Le virus encéphalitique est éliminé par la salive et les mucosités naso-pharyngées.

On suppose que le mode de pénétration des virus de ces maladies est sensiblement le même et surtout le mode d'élimination. Pour NETTER, ces germes pathogènes s'élimineraient par la salive, à la façon de certains corps chimiques comme les sulfo-cyanates.

Cependant, il faut noter des différences de degré dans ce neurotropisme qui semble en raison inverse de la contagiosité. Les oreillons donnant habituellement des signes méningo-névralgiques discrets, sont très contagieux ; la rage donnant avant tout des signes nerveux n'est transmise que par la morsure d'un animal atteint.

Donc cliniquement, par leur atteinte méningo-névralgique, par leur mode de pénétration dans l'organisme et d'élimination : virus rabique, encéphalitique, ourlien sont à rapprocher.

D'autre part, par leur allure générale, leur incubation, leur durée, leur bénignité habituelle, les fièvres éruptives sont également à rapprocher des oreillons ; il fut même un temps où on les confondait. Il faut bien reconnaître d'ailleurs que les épidémies sont souvent intriquées. Une des raisons de ce rapprochement réside non dans les constatations épidémiologiques mais dans l'existence d'une encéphalo-myélite décrite surtout depuis quelques années au décours des fièvres éruptives, sans que l'on puisse d'ailleurs préciser si ces atteintes sont dues au virus déterminant la fièvre éruptive ou à un virus différent.

CHAPITRE III

POINT DE VUE EXPERIMENTAL

Si la clinique et surtout l'histopathologie rapprochent beaucoup le virus ourlien de certains autres virus et aident ainsi à mieux le caractériser, peut-on trouver, dans l'expérimentation, et en particulier dans les essais de transmission aux animaux tels qu'ils ressortent des nombreuses recherches souvent contradictoires que nous avons étudié précédemment, des raisons de placer le virus ourlien à côté d'autres virus ?

Pour plus de clarté, nous résumerons dans le tableau suivant les résultats obtenus dans les essais d'inoculation aux animaux de laboratoire des virus fréquemment décrits en pathologie. Les résultats douteux ou discutés sont traduits par $\pm$; le signe + marque la réceptivité ; l'animal de choix est indiqué par + + +.

1° <i>Vaccine</i>	Singe	+++	Béclère, Teissier.
	Lapin	++	Calmette et Guérin.
2° <i>Variole</i>	Singe	++	Béclère, Gauducheau.
	Chien	+	Casagrandi.
	Chat	±	Teissier.
	Lapin	±	Roger et Weil, Teissier et Duvoir.
3° <i>Encéphalite</i>			
<i>a) léthargique</i>	Singe	±	Levaditi et Lépine.
	Lapin	++	Levaditi et Harvier.
<i>b) japonaise</i>	Singe	++	Hayasi.
	Lapin	++	Takaki.
	Souris	++	Kasahara.
<i>c) américaine</i>	Singe	+	Muckenfuss.
	Souris	+	Webster et Fite.
4° <i>Herpès</i>	Singe	++	Levaditi.
	Lapin	+++	Grüter.
	Cobaye	+	Levaditi et Harvier.
5° <i>Rage</i>	Chien	+++	Remlinger.
	Tous les mammifères,	+	
6° <i>Fièvre jaune</i>	Singe	+	Marchoux, Hindle, Pettit.
	Cobaye	+	
	Souris		
	blanche	++	Soper.
	Hérisson	++	Findlay et Clarke.
	Chat	±	De Fonsera et Artigas.
7° <i>Dengue</i>	Singe	+	Blanc et Caminopétros.
	Cobaye	±	
8° <i>Psittacose</i>	Psittacidès	+++	Berry et Sprunt.
	Singe	+	Rivers et Berry.
	Lapin	+	Rivers et Berry.
	Souris	+	Krumviede.
9° <i>Malad. de Nicolas-Favre</i>	Singe	++	Findlay, Levaditi.
	Chat	++	Levaditi.
	Cobaye	+	Ravaut, Boulin et Rabeau.
10° <i>Chorio-méningite lym-</i>			
<i>phocytaire</i>	Singe	+	
	Cobaye	+	
	Souris	+	

11° <i>Poliomyélite</i>	Singe	+++	Landsteiner et Popper, Levaditi.
	Souris	±	
12° <i>Oreillons</i>	Singe	++	Nicollé et Conseil, Gordon, Johnson et Goodpasture, Findlay et Clarke, Levaditi.
	Chat	±	M. Wollstein.
	Lapin	±	Granata, De Lavergne, P. Lépine.
13° <i>Rougeole</i>	Singe	+	Anderson et Goldberger.
	Lapin	±	Harde.
14° <i>Scarlatine</i>	Singe	+	Cantacuzène, Landsteiner et Prazele.
	Lapin	±	
15° <i>Rubéole</i>	Pas d'essai connu d'inoculation.		
16° <i>Varicelle</i>	Pas d'essai connu d'inoculation.		

Ainsi l'expérimentation sur l'animal nous permet de retenir les faits suivants : En ce qui concerne tout d'abord les affections que nous avons tenté de rapprocher en tenant compte de la clinique et de l'histopathologie, on remarque que la rage, l'encéphalite et les oreillons ne se comportent pas de façon identique vis-à-vis des divers animaux d'expérience ; ces maladies ne sont pas toutes transmissibles au lapin (les oreillons en particulier semblent faire exception ainsi qu'il ressort de l'étude critique que nous avons exposé) mais leur mode d'action sur le seul animal qui leur paraisse réceptif, nous voulons parler du singe, est sinon identique, du moins très voisin. On note en particulier l'atténuation de la virulence après passage chez le singe aussi bien pour la rage (PASTEUR, CHAMBERLAND et ROUX) que pour l'encéphalite (LEVADITI, SANCHIS,

BAYARRI et REINIÉ) (LEVADITI et LÉPINE), et que pour les oreillons (P. LÉPINE, R. SOHIER et Mlle SAUTTER).

Il ressort donc de notre tableau qu'en l'état actuel de nos connaissances, si l'on admet nos conclusions relatives à la réceptivité des animaux pour les oreillons et sous réserve d'expériences nouvelles, le virus ourlien paraît être avec les virus de la dengue et de la poliomyélite, le seul virus qui ne puisse être inoculé qu'au singe. Pour cette même raison il paraît se placer entre ces virus et ceux des fièvres éruptives humaines qui, comme la rougeole et la scarlatine par exemple ne sont inoculables qu'au singe.

Conclusions

I. Malgré les très nombreuses recherches effectuées depuis 60 ans, l'accord est loin d'être fait sur l'étiologie et la pathogénie des oreillons et en particulier sur la nature de l'agent pathogène qui les provoque ainsi que sur les conditions de sa transmission expérimentale à l'animal.

Il nous a donc paru utile d'entreprendre une étude critique des notions acquises jusqu'à ce jour pour essayer de dégager des nombreux travaux publiés, qui d'ailleurs sont souvent contradictoires, des faits précis sur la nature du virus ourlien, son mode d'action et sa place nosologique.

Il apparaît nettement que l'agent pathogène des oreillons n'est pas un agent figuré visible au microscope mais bien un ultra-virus.

II. A la suite de nombreux essais de transmission expérimentale à divers animaux il semble que l'on puisse retenir essentiellement ceux effectués chez le singe, le lapin et le chat. Or, si la réceptivité du singe paraît nettement démontrée, celle du lapin paraît des plus douteuses.

Quant aux recherches personnelles que nous avons effectuées chez le chat elles nous conduisent, tout en refusant une partie des faits allégués sur la réceptivité de cet animal, à admettre que de nouveaux essais devront être poursuivis.

Il convient d'ailleurs de noter que même chez les animaux qui paraissent les plus réceptifs, on n'obtient que des lésions au point d'inoculation mais jamais les atteintes glandulaires ou nerveuses diffuses observées dans la maladie humaine. .

III. Les modalités de pénétration du virus dans l'organisme, l'évolution de la maladie ourlienne, la fréquence des atteintes méningo-encéphalitiques patentes ou latentes et leur précession éventuelle sur les localisations glandulaires, enfin les caractères histopathologiques sont autant d'arguments en faveur du neurotropisme du virus ourlien.

IV. L'histopathologie et surtout la découverte récente d'inclusions dans les cellules éliminées par la salive des oreillards, inclusions semblables à celles observées chez le singe, permettent d'affirmer qu'il s'agit d'un virus cytotrope et d'admettre qu'il atteint vraisemblablement les glandes salivaires par la voie nerveuse.

Ainsi se trouve confirmée une notion qui n'était pas nouvelle mais qui, mis à part les arguments d'ordre clinique, ne reposait que sur des hypothèses.

V. La mise en évidence d'altérations cytologiques d'un caractère particulier et d'inclusions cellulaires, permet également de justifier le rapprochement biologique qui avait été proposé entre les oreillons, l'encéphalite épidémique et la rage, rapprochement qui ne pouvait être fait qu'en fonction des données cliniques. Il est d'ailleurs possible, en tenant compte de l'ensemble des notions acquises

sur la physiopathologie des oreillons, d'évoquer la parenté qui peut unir cette affection à certaines maladies animales telles que la maladie de Carré.

Enfin les essais de transmission expérimentale, d'ailleurs souvent controversés, nous amènent à admettre l'étroite spécificité du virus des oreillons qui en l'état actuel de nos connaissances, ne paraît pratiquement inoculable qu'au singe. Il se distingue en cela des autres virus cytotropes et neurotropes et en particulier de ceux de la rage et de l'encéphalite et se rapproche au contraire des agents pathogènes des fièvres éruptives.

Nos quelques essais, d'ailleurs fragmentaires, s'ajoutant à ceux déjà nombreux concernant la transmission expérimentale des oreillons ne permettent pas de conclusions définitives. Les acquisitions récentes, d'ordre cytologique en particulier, apportent une confirmation des hypothèses déjà énoncées.

VI. Quant à l'étude critique, que nous avons cru devoir entreprendre, elle aura atteint son but, si sans résoudre tous les problèmes encore posés, elle permet d'orienter les recherches concernant une affection qui, pour banale et bénigne qu'elle soit habituellement, offre cependant des possibilités susceptibles d'élargir nos connaissances sur les ultra-virus des maladies humaines.

Vu :
Le Doyen,
J. LÉPINE.

Le Président de la Thèse,
ARLOING.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 1^{er} décembre 1941,
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
GAU.

Bibliographie

- ANDRIEU, PASSA et TOURNIAIRE. — Les accidents neuro-méningés des oreillons, leur retentissement sur le liquide céphalo-rachidien (*Revue de Méd.*, 1936, n° 1, p. 1).
- ANTONY. — Oreillons ; quelques considérations sur leur contagiosité et leur évolution (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1893, p. 150).
- APERT. — Zona prémonitoire d'oreillons (*Soc. Pédiatrie*, juin 1907).
- BEIN et MICHAELIS. — *Verhandl des XV^e Congr. f. inner Med.*, T. 10, p. 154, Wiesbaden, 1897.
- BÉNARD. — Méningite ourlienne et spirochète de Kermorgant (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, juin 1927, p. 919).
- BESANÇON et PHILIBERT. — Pathologie médicale (Masson, éd., T. 2 ; maladies infectieuses).
- BIRNBERG. — Mumps meningo-encephalitis (*Minnesota Med.*, T. 18, juin 1935, p. 377).
- BLOCK (O.). — Specificity of the lesion of experimental mumps (*American Journ. of Pathologie*, nov. 1937, p. 939).
- BONNET. — Les complications oculaires des oreillons (*Jour. Méd. Lyon*, T. 19, p. 171).
- BUSQUET et BONDEAU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1900, p. 675.
- BUSQUET et FERRE. — III^e Congrès Méd, Bordeaux, 1895, p. 893.
- CAPITAN et CHARRIN. — *Mém. Soc. Biol.*, T. 33, p. 192, 1881.
- CATRIN. — Les complications des oreillons (*Gaz. Hôp.*, 1895, p. 791 et 773).
- CHALIER (J.). — Précis des maladies infectieuses (Doin édit.).

CHAUFFARD. — Un an de ponctions lombaires dans un service hospitalier (*Gaz. Hôp.*, 1904).

— La méningite ourlienne (*Revue générale Chir. et Thérap.*, Paris, 1907).

COMBY. — Pathogénie des oreillons (*Revue générale. Archives des Maladies de l'enfance*, oct. 1932).

DELATER. — *Ann. Méd.*, juin 1922, p. 503.

DE LAVERGNE, KISSEL, AGCOYER et CHAHIDI. — L'infection ourlienne expérimentale (Thomas, édit., Nancy, 1937).

DE LAVERGNE, KISSEL et LEICHTMAN. — Les lésions de la parotidite ourlienne sont-elles en faveur d'une infection ascendante ou d'une infection descendante ? (*Presse Méd.*, 17 juin 1933, p. 961).

DE MASSARY. — La méningite ourlienne, sa constance, son évolution, sa durée (*Bull. Ac. Méd.*, 1917, T. 77, p. 6).

DE MASSARY, TOCKMANN et LUCE. — *C. R. Ac. Méd.*, 3 juillet 1937.

DOPTER. — Méningite ourlienne (*Paris Médical*, 10 déc. 1910).

DOPTER et DE LAVERGNE. — Epidémiologie (*L'infection ourlienne*, p. 381).

DOPTER et REPACI. — Etude anatomo-pathologique des oreillons (*Arch. Méd. Exp.*, sept. 1909, p. 563).

DUTREY. — Aspect neurologique des oreillons (*Revue du Serv. Santé*, 1936, n° 1, p. 25).

ECKLOUND. — Cité par KELSCH.

FINDLAY. — *The Glasgow Med. Jour.*, janv. 1906).

FINDLAY et CLARKE. — The experimental production of mumps (*The British Jour. of exp. path.*, 1934, p. 309).

GAILLARD. — Etude sur la maladie appelée oreillons (*Thèse Montpellier*, 1877).

GLANZMANN. — Complications nerveuses de la parotidite épidémique (*Schweizerische med. Woch.*, T. 68, n° 29, 16 juil. 1938, p. 825).

GLÉNÉREAU. — Sur une épidémie d'oreillons avec localisations cérébrales (*Bull. général de Thérapeutique*, p. 464, mai 1884).

GORDON. — *Report to the local Gov. Boards on publi. Health and Med. Subj.*, London, n° 96, 1914.

— Experimental production of meningo-encephalitis of Mumps (*The Lancet*, 26 mars 1927, p. 652).

GRANATA. — *Bull. de l'Institut. Pasteur*, 1908, p. 1.093.

GUENEAU DE MUSSY. — *Cliniques médicales*, T. 2, 1875.

HIPPOCRATE. — *Œuvres complètes* (trad. Littré, T. 2. p. 601).

JOHNSON et GOODPASTURE. — Recherches sur l'étiologie des oreillons (*The Jour. of exp. Med.*, n° 1, janv. 1934, p. 1).

— Etiologie des oreillons (*The american Jour. of hygiene*, n° 1, janv. 1935, p. 46).

KAIG (MAC) et WOLTMANN. — *Proc. of Mayo clinic.*, n° 36, 1933.

KELSH. — *Traité des maladies épidémiques*, 1910, T. 3.

KERMORGANT. — Etiologie des oreillons (*Thèse Paris*, 1925).

— *Soc. Méd. Hôp.*, 26 mars 1926.

— *Jour. Méd. Paris*, 21 mars 1927.

— A propos de la pathogénie des oreillons (*Progrès méd.*, 17 juin 1933, p. 1.102).

LAGHI. — Cité par KELSCH.

LAVERAN. — *Bull. Ac. Méd.*, 1897, p. 255.

LAVERAN et CATRIN. — *Mém. Soc. Biol.*, 1893, p. 95 et 529.

LEMIERRE, LIEVRE et PHAM-HU-CHI. — Encéphalite ourlienne sans méningite (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 janvier 1934).

LÉPINE (P.). — Ultra-virus et immunité (*Revue Immunologie*, juillet 1939, p. 350).

LÉPINE (P.), R. SOHIER et Mlle SAUTTER. — Essais de transmission du virus des oreillons (*Ann. Inst. Pasteur*, mars 1940, T. 64, p. 175).

LEVADITI (C.). — Ectodermoses neurotropes (Masson éditeur, 1922).

LEVADITI (C.) et P. LÉPINE. — Les ultra-virus des maladies humaines (Maloine, édit., 1938).

LEVADITI (C.), MARTIN, BONNEFOI et Mlle SCHÆN. — Contribution à l'étude étiologique des oreillons (*Bull. Ac. Méd.*, 15 oct. 1935, T. 114, p. 251).

— L'étiologie des oreillons (*C. R. Ac. Sciences*, 11 février 1935).

- L'étiologie des oreillons (*C. R. Ac. Sciences*, 8 juillet 1935).
- LEVADITI, SANCHIS, BAYARRI et REINIÉ. — *Ann. Instit. Pasteur*, 1927, T. 41, p. 1.292.
- MACREY et WALSCH. — *Méd. Record*, sept. 1896, p. 441.
- MANOUELIAN. — Histologie des glandes salivaires dans la rage (*Ann. Inst. Pasteur*, 1914, T. 28, p. 233).
- *Ann. Inst. Pasteur*, 1924, T. 38, p. 259.
- MICHAELIS. — *Semaine Médicale*, 1897, p. 123.
- MOURIQUAND et REVOL. — Méningite ourlienne sans oreillons (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 15 mai 1934).
- MOUTIER. — La septicémie ourlienne (*Ann. Méd.*, 1922, T. 2, p. 296).
- NETTER. — Encéphalite léthargique (*Presse Méd.*, 7 avril 1920, p. 193).
- *Bull. Ac. Méd.*, 1920, p. 373.
- NETTER, CESARI et DURAND. — *C. R. Soc. Biol.*, 1921, T. 84, p. 854).
- NICOLAU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, T. 119, p. 269.
- NICOLLE et CONSEIL. — *C. R. Ac. Sciences*, 1913, p. 340.
- OLIVIER. — *Bull. Ac. Méd.*, 1885.
- PASTEUR, CHAMBERLAND et ROUX. — *C. R. Ac. Sciences*, 1884, T. 93, p. 457.
- PHILIBERT. — Méningite herpétique (*Progrès Méd.*, 5 déc. 1923, T. 49).
- Virus cytotropes, virus filtrants, virus filtrables (*Ann. Méd.*, 1924, p. 283).
- *Précis des Maladies infectieuses* (Masson, édit., 1926, T. 2).
- Nouvelle conception de la pathologie des oreillons (*Progrès Méd.*, 23 janv. 1932, p. 145).
- PRATOLONGO, cité par OZANAM. — *Hist. Méd. maladies épidémiques*.
- REMLINGER. — Les microbes filtrants (*Bull. Inst. Pasteur*, T. 4, p. 337, 1906).
- RIMBAUD. — *Précis de neurologie* (Doin, édit., 1939).
- ROCCHI. — *Pathologica*, 15 octobre 1939.

ROUX. — Sur les microbes dits invisibles (*Bull. Inst. Pasteur*, T. 1, p. 7, 1903).

SABRAZES et LAVIAL. — Les syndromes nerveux des oreillons (*Gazette hebdomadaire des Sciences médicales, Bordeaux*, 1937, T. 58, p. 278 et 293).

SABRAZES et BROUSTET. — Recherches négatives des spirochètes dans le liquide céphalo-rachidien, l'urine, le testicule des malades atteints d'oreillons (*C. R. Soc. Biol.*, T. 96, p. 863, 1927).

SICHTENSTERN. — Existe-t-il un lien entre les oreillons et les affections nerveuses pouvant survenir par la suite ? (*Wien. Med. Woch.*, 29 janv. 1938, n° 5, T. 88, p. 130).

SOHIER (R.) et JAULMES. — Altérations et inclusions protoplasmiques des cellules épithéliales éliminées par la salive parotidienne des malades atteints d'oreillons (*C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} juillet 1939, T. 131, p. 1.000).

SOHIER (R.) et NABONNE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, T. 131, p. 881).

STEINER. — Suppuration parotidienne à la suite d'oreillons avec atteinte du nerf facial (*Wiener Med. Blatt.*, p. 896, avril 1877).

TEISSIER et ESMEIN. — *Mém. Soc. Biol.*, 1906, pp. 803, 853 et 897.

— *Nouveau Traité de Médecine (Maladies infectieuses*, p. 466).

VEDERNES. — *Recueil de Mém. Méd., Chir. et Pharm. mil.*, 1882, p. 167).

WEISSENBACH, G. BASCH et M. BASCH. — La méningite et la méningo-encéphalite ourliennes primitives (*Ann. Méd.*, T. 27, janv. 1930).

WOLLSTEIN (M.). — *Jour. of exp. Med.*, 1916, p. 353 ; 1918, p. 377 ; 1921, p. 537.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE. NATURE DE L'AGENT PATHOGENE..	15
CHAPITRE PREMIER. — Etat actuel des recherches.....	17
I. Agents figurés	17
II. Virus filtrants, invisibles et transmissibles....	23
CHAPITRE II. — Etude critique des recherches.....	47
I. Les agents figurés.....	47
II. Les virus.....	50
DEUXIEME PARTIE. MODE D'ACTION DU VIRUS.....	65
CHAPITRE PREMIER. — Notions acquises.....	67
I. Mode de contamination.....	67
II. Clinique	70
III. Histopathologie et cytologie.....	72
CHAPITRE II. — Critique des notions acquises.....	81
TROISIEME PARTIE. PLACE NOSOLOGIQUE DU VIRUS	
OURLIEN	85
CHAPITRE PREMIER. — Point de vue histopathologique	87
I. Etude histologique.....	87
II. Etude des inclusions cellulaires.....	88
CHAPITRE II. — Point de vue clinique et physiopatho-	
logique	91
CHAPITRE III. — Point de vue expérimental.....	93
CONCLUSIONS	97
BIBLIOGRAPHIE	101

